

**INCIDENCIAS DE SEGUNDAS
NEOPLASIAS EN LOS PACIENTES
CON CARCINOMA DE VEJIGA NO
MUSCULOINFILTRANTE.
IMPLICACIONES CLINICO
ASISTENCIALES.**

Doctorando:

Dra. Marta Mireia Las Heras Alonso

Director de Tesis:

Dr. Antoni Gelabert i Mas

Departamento de Cirugía

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

MAYO 2010

INDICE

INDICE.....	1
1.INTRODUCCION.....	3
1.1.CANCER DE VEJIGA.....	3
1.1.1.INTRODUCCION SINOPTICA.....	3
1.1.2.EPIDEMIOLOGIA.....	4
1.1.2.1.EDAD.....	4
1.1.2.2.INCIDENCIA Y PREVALENCIA.....	6
1.1.2.3.MORTALIDAD.....	8
1.1.3.ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO.....	10
1.1.3.1.ONCOGENES.....	11
1.1.3.2.GENES SUPRESORES TUMORALES.....	12
1.1.3.3.AMPLIFICACION Y SOBREEXPRESION.....	13
1.1.3.4.FACTORES DE RIESGO POR EXPOSICION PROFESIONAL.....	14
1.1.3.5.TABAQUISMO.....	16
1.1.3.6.ABUSO DE ANALGESICOS.....	18
1.1.3.7.CISTITIS CRÓNICA Y OTRAS INFECCIONES.....	19
1.1.3.8.IRRADIACION PELVIANA.....	19
1.1.3.9.CICLOFOSFAMIDA.....	20
1.1.4.ANATOMIA PATOLOGICA.....	21
1.1.4.1.UROTELIO VESICAL NORMAL.....	21
1.1.4.2.DISPLASIA.....	22
1.1.4.3.CARCINOMA <i>IN SITU</i>	23
1.1.4.4.CARCINOMA DEL EPITELIO DE TRANSICION.....	24
1.1.5.DISEMINACION METASTASICA.....	30
1.2.CANCER DE PULMON.....	33
1.2.1.SINOPSIS.....	33
1.3.RELACION ENTRE CANCER DE VEJIGA Y CANCER DE PULMON.....	36
1.3.1.EPIDEMIOLOGIA.....	36
2.HIPOTESIS.....	39
3.OBJETIVOS.....	41
4.MATERIAL Y METODOS.....	43
4.1.RECOGIDA DE DATOS.....	43
4.2.METODOS DE ANALISIS ESTADISTICO.....	47
5.RESULTADOS.....	49
5.1.RESULTADOS DESCRIPTIVOS.....	49
5.2.ESTUDIO ANALITICO.....	63
5.2.1. Incidencia acumulada de tumor pulmonar en pacientes con tumor vesical.....	63
5.2.2. Supervivencia de los pacientes con cáncer urotelial solo vs los que además presentaron cáncer de pulmón.....	64
5.2.3. Intervalo de tiempo entre el diagnóstico de tumor vesical hasta el diagnóstico de tumor pulmonar.....	66
5.2.4. Relación del cáncer del pulmón con el grado del cáncer vesical.....	67
5.2.5. Relación del cáncer de pulmón con el estadio del cáncer vesical.....	68
6.DISCUSION	62
7.CONCLUSIONES	89
BIBLIOGRAFIA	83
ANEXO:TABLA DE RECOGIDA DE DATOS.....	101

1. INTRODUCCION

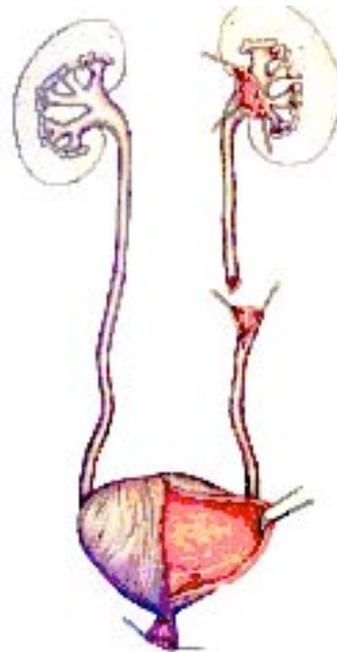
1.1. CANCER DE VEJIGA

1.1.1. INTRODUCCIÓN SINÓPTICA

Es probable que todos los cánceres se relacionen con aberraciones de mecanismos normales que regulan la diferenciación y la proliferación. Estas alteraciones del DNA, conducen a la activación de oncogenes o a la abolición de genes supresores tumorales, lo que determina la transformación maligna de las células. Diversos factores hereditarios y adquiridos, incluidos los que regulan procesos como el metabolismo de sustancias químicas y la excreción y la oferta de metabolitos a células blanco potenciales, contribuyen a determinar cuáles serán las personas que en condiciones de exposición similar desarrollarán un cáncer y la localización del tumor. Dado que todas las células poseen la capacidad para reparar mutaciones o copias defectuosas del DNA o de promover la muerte celular (apoptosis) de los que tienen estas aberraciones del DNA es necesario que en la mayor parte de los cánceres las células eludan de alguna manera estos mecanismos de defensa.

El cáncer de vejiga a menudo se comporta como una enfermedad predisponente en la que todo el urotelio, desde los cálices renales hasta la

uretra prostática, es susceptible de experimentar una transformación maligna. Esta tendencia es clara por la aparición de múltiples tumores y la recurrencia de tumores uroteliales tratados mediante la resección local.



1.1.2. EPIDEMIOLOGIA

1.1.2.1. EDAD

El cáncer de vejiga por lo general es una enfermedad de la edad madura o avanzada, con una edad media en el momento del diagnóstico de 69 años en los hombres y 71 años en las mujeres en el caso del carcinoma del epitelio de transición². Además, la incidencia del cáncer de vejiga aumenta en relación directamente proporcional con la edad,

y la tasa de mortalidad por cáncer de vejiga también es mayor entre las personas de mayor edad.

A diferencia de cualquier otro cáncer prevalente, el cáncer de vejiga pocas veces se ha comunicado como un hallazgo accidental en la autopsia. Este fenómeno implica que en casi todos los casos de cáncer de vejiga el tumor es diagnosticado en algún momento de la vida del paciente. También implica que la latencia preclínica de este tumor, es decir, el tiempo transcurrido entre el momento en que el tumor adquiere un tamaño suficiente para ser sospechado clínicamente por presentar hematuria, y es confirmado por algún procedimiento habitual como la ecografía, la citología o la cistoscopia, y el momento en que se torna realmente sintomático debe ser relativamente breve.

1.1.2.2. INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El cáncer de vejiga es el quinto en frecuencia entre los hombres en países desarrollados (tras los tumores de próstata, pulmón, colorrectales y de estómago), con aproximadamente 357.000 nuevos casos al año en

todo el mundo (274.000 hombres y 83.000 mujeres)¹. Representa el 3,3% de todos los tumores (el 4,7% en hombres y el 1,6% en mujeres). Pero como en muchos otros cánceres, hay grandes diferencias entre los países menos y más desarrollados. El 65% de los casos se registran en países desarrollados, sobre todo en el sur de Europa y Norteamérica, ligados a la alta proporción de fumadores entre la población masculina. Aunque la mayor incidencia local se produce en el norte de África, concretamente en Egipto, donde un parásito, el *Schistosoma haematobium*, es el causante de un gran número de casos de una variante histopatológica: el carcinoma escamoso de urotelio.

Como el cáncer de pulmón, también es mucho más frecuente entre los hombres. La razón de sexo es de 3,3 hombres por cada mujer globalmente, 2,8 en Europa, y 7 en España. Se trata de dos tumores muy ligados al hábito de fumar.

En España se diagnostican unos 12.200 casos nuevos anuales, lo que representa el 11% de los tumores del sexo masculino (10.700 casos), y el 2,4% de los femeninos (1.500 casos)². La incidencia en nuestro país es de las más altas del mundo, siendo el cuarto tumor más frecuente en hombres,

tras los de pulmón, próstata y colorrectales (tasa ajustada mundial en 2002: 33 nuevos casos/100.000 habitantes/años). Sólo en Egipto, por las razones que hemos señalado anteriormente, se registran más casos (se estima una incidencia de 37/100.000). Su tendencia es a aumentar lentamente. En mujeres, tanto la incidencia como la mortalidad son bajas y relativamente estables.

1.1.2.3. MORTALIDAD

El cáncer de vejiga fue la causa de aproximadamente 14.500 muertes en todo el mundo en el año 2002, siendo la novena causa de muerte por cáncer entre los hombres (2,8% del total de fallecimientos por tumores malignos)¹.

En España fallecen unas 4.100 personas al año por su causa, 3.350 hombres (el 5,7% de todas las muertes por cáncer y el 1,9% del total de muertes), y 720 mujeres (el 2,1% de las muertes por cáncer y el 0,4% del total de muertes). Es la sexta causa de muerte por cáncer en los hombres, tras los tumores de pulmón, colorrectales, próstata, hematológicos y estómago. Los municipios con mayor mortalidad son los del sur de Andalucía

(Huelva, Cádiz, Sevilla y Almería), y el área de Barcelona².

La tasa de mortalidad en España es de las más altas del mundo en hombres (tasa ajustada mundial en 2002: 9 muertes/10.0000 habitantes/año). Como la incidencia, la mortalidad es muy superior en ellos (la razón de sexos es de 4,6 hombres fallecidos por cada mujer). La mortalidad en mujeres es baja (1,4) y permanece estable².

Aproximadamente el 75% de los hombres y el 70% de las mujeres que sufren un cáncer de vejiga en España sobreviven más de 5 años. Se trata de una supervivencia global, sin tener en cuenta edad, tipo histológico o fase de la enfermedad. La supervivencia en España es superior a la media europea, que se sitúa en torno al 69% a los 5 años, y junto con Islandia, Alemania y Austria, registra las tasas de supervivencia más altas de Europa².

La edad media al fallecimiento por cáncer de vejiga en España es de 72 años entre los hombres y 75 entre las mujeres².

La mortalidad desciende en España desde los años 90. En nuestro país el descenso comenzó un

poco más tarde que en el resto de Europa y es achacable al descenso de fumadores, a la prevención de los riesgos laborales, a los mejores tratamientos y a los diagnósticos cada vez más precoces. Pero a pesar del descenso en las tasas de mortalidad, el aumento y el envejecimiento de la población, hacen presumir un aumento en el número de muertes por esta enfermedad en los próximos años².

1.1.3. ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

Como mecanismo genérico, la gran mayoría de los cánceres de vejiga son inducidos por agentes carcinogénicos. Los carcinógenos inducen lesiones del DNA de las células blanco y de este modo desencadenan y perpetúan el proceso de tumorigénesis. Sabemos que la transformación maligna de las células requiere de la presencia acumulada de múltiples defectos del DNA.

1.1.3.1. ONCOGENES

Son genes normales alterados que codifican el fenotipo maligno y permiten sobre todo que las

células escapen de los mecanismos de control normales. Los oncogenes asociados con el cáncer de vejiga incluyen los genes de la familia ras, entre ellos el oncogen ras^{3,4}, el cual en algunos estudios se correlacionó con un grado histológico más alto⁵. Este oncogen codifica la proteína ras, que es una GTPasa que transduce señales provenientes de la membrana celular hacia el núcleo, lo que afecta la proliferación y la diferenciación celulares.

1.1.3.2. GENES SUPRESORES TUMORALES

Un mecanismo molecular igualmente importante en el proceso de carcinogénesis consiste en la inactivación de genes que codifican proteínas que regulan el crecimiento celular, la reparación del DNA o la apoptosis. La delección o inactivación de estos genes, llamados genes supresores tumorales, promueve el crecimiento desregulado de las células o evita que las células con defectos del DNA se dirijan hacia la

apoptosis, lo que en última instancia conduce hacia una proliferación descontrolada de clones genéticamente alterados.

Para que la alteración de un gen supresor tumoral conduzca a la formación de un tumor se requiere que la proteína codificada por el gen sea no funcionante. En consecuencia, es necesario que la delección o la mutación afecte a ambos alelos del gen.

Varios genes supresores tumorales se correlacionan estrechamente con el cáncer de vejiga. Estos genes son el gen P53 (en el cromosoma 17p), el gen Rb (en el cromosoma 13q), y genes presentes en el cromosoma 9 (por lo menos uno de los cuales probablemente se encuentre en la región 9p21 y otro en la región 9q32-33).

1.1.3.3. AMPLIFICACION Y SOBREENPRESION

Un tercer tipo de mecanismo genético carcinogénico es la amplificación o la sobreexpresión de genes normales que codifican factores de crecimiento o sus receptores. Mellon⁶ demostró que las células del cáncer de vejiga se asocian a una expresión anormal de receptores para

EGF y que el aumento de la expresión de estos receptores se asocia a un comportamiento biológico más agresivo del tumor. Dado que el ligando principal de este receptor, el factor de crecimiento epidérmico EGF, se excreta en niveles muy altos y formas biológicamente activas en la orina, la expresión excesivamente alta de receptores para el EGF puede ser un ejemplo de células que aprovechan ciertas características singulares del medio que las rodea para aumentar su crecimiento. Además, las señales inducidas por los receptores para EGF no sólo estimulan el crecimiento sino también la motilidad de las células cancerosas⁷ y la expresión de la metaloproteinasa-9 de la matriz (MMP-9)⁸, mecanismos que son necesarios para que se produzca la invasión y la diseminación metastásica del tumor.

Ciertas alteraciones del oncogen *erbB-2*, el cual codifica un receptor para factor de crecimiento funcional y anatómicamente relacionado con el receptor para EGF, también se ha asociado a una diversidad de tumores malignos, incluido el cáncer de vejiga⁹.

1.1.3.4. FACTORES DE RIESGO POR EXPOSICION PROFESIONAL

Las tinturas de anilina, introducidas a fines del siglo XIX para teñir telas, se han demostrado como carcinógenos uroteliales. Otros agentes químicos que demostraron ser carcinógenos para el cáncer de vejiga son la 2-naftilamina, el 4-aminobifenilo, el 4-nitrobifenilo, el 4-4-diaminobifenilo (benzidina) y el 2-amino-1-naftol; gases producidos por la combustión y el hollín del carbón; posiblemente hidrocarburos alifáticos clorados y ciertos aldehídos como la acroleína utilizada en tinturas químicas en las industrias del caucho y textil.

La mayor parte de los carcinógenos vesicales pertenecen a la categoría de las aminas aromáticas. Otras fuentes potenciales de estos compuestos son los nitritos y los nitratos presentes en la dieta y modificados por las bacterias de la flora intestinal. También se han visto involucrados los metabolitos del aminoácido triptófano. El riesgo profesional de cáncer de vejiga es mayor en trabajadores de la industria automotriz, pintores, camioneros, operadores de prensas perforadoras, trabajadores de las

industrias del cuero o el metal y mecánicos, además de personas que desempeñan tareas de manipulación relacionadas con sustancias químicas orgánicas, como limpiadores en seco, trabajadores de la industria del papel, técnicos dentales, peluqueros o cosmetólogos, médicos, trabajadores de fábricas de maquinarias y plomeros¹⁰ (si bien existe controversia importante y no acaban de vislumbrarse las evidencias encontradas en los estudios de cohortes amplias; no logran demostrarse incidencias estadísticamente significativas más altas en la población no expuesta a estas sustancias).

1.1.3.5. TABAQUISMO

Entre los fumadores la incidencia de cáncer de vejiga es 4 veces mayor que entre las personas que nunca han fumado¹¹. El riesgo de cáncer de vejiga se correlaciona con la cantidad de cigarrillos fumados, la duración de la adicción y el grado de inhalación del humo. En las personas que dejaron de fumar la incidencia de cáncer de vejiga fue menor que en las personas que continuaron fumando¹². Sin embargo, la disminución

del riesgo hasta un nivel basal corregido para la edad se produce casi 20 años después de abandonar la adicción al tabaco; es decir, un período mucho más prolongado que el requerido para la normalización del riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer de pulmón.

El carcinógeno específico responsable del cáncer vejiga en el humo del cigarrillo no se ha identificado. Desde hace tiempo se sabe que personas con un grado de exposición aparentemente similar a carcinógenos ambientales, como en el tabaquismo, tienen un riesgo de cáncer de vejiga sumamente variable. Los esfuerzos destinados a evaluar esta aparente discrepancia no sólo se centraron en la obtención de información precisa acerca de la exposición sino también en el estudio de los diversos mecanismos responsables de la carcinogenicidad de los distintos compuestos, la forma en la que estos compuestos llegan a la vejiga y la forma en la que el ser humano los activa o los inactiva. Una gran parte de estos trabajos se ha centrado en el estudio del 4-aminobifenilo debido a que este agente se encuentra presente en numerosos compuestos químicos industriales y también en el humo del

cigarrillo. La acetilación de este compuesto desencadena una vía metabólica de desintoxicación. En este contexto, Lower et al¹³ demostraron que los acetiladores lentos eran más susceptibles al desarrollo de un cáncer de vejiga.

Desde una perspectiva clínica es importante tener presente que el tabaquismo no sólo aumenta el riesgo de tener un cáncer de vejiga, sino que la persistencia de la adicción después de establecido el diagnóstico se asocia a un pronóstico más desfavorable, aun en el caso de que el cáncer se encuentre en un estadio no invasor en el momento del diagnóstico^{14,15}.

1.1.3.6. ABUSO DE ANALGESICOS

El consumo de una cantidad importante (5 a 15 Kg. durante un período de 10 años) de combinaciones analgésicas que contengan fenacetina (cuya estructura química es similar a la de los colorantes derivados de la anilina) se asocia a un aumento del riesgo de carcinoma del epitelio de transición de la pelvis renal principalmente y la vejiga¹⁶

1.1.3.7. CISTITIS CRONICA Y OTRAS INFECCIONES

La cistitis crónica en presencia de catéteres permanentes o cálculos se asocia con un riesgo aumentado de carcinoma escamoso de vejiga¹⁷, pero no se ha demostrado su relación causal. Lo que sí está demostrado es una relación causal entre la cistitis por *Schistosoma haematobium* y el carcinoma escamoso¹⁸.

1.1.3.8. IRRADIACION PELVIANA

Las mujeres tratadas con radioterapia por carcinoma del cuello del útero o el ovario presentan un riesgo 2 a 4 veces mayor de desarrollar un cáncer de vejiga en comparación con las mujeres tratadas en forma exclusiva con intervención quirúrgica¹⁹.

1.1.3.9. CICLOFOSFAMIDA

Los pacientes tratados antiguamente con ciclofosfamida tenían un riesgo hasta 9 veces mayor de sufrir cáncer de vejiga, si bien ya quedan pocos pacientes de aquella época. Se

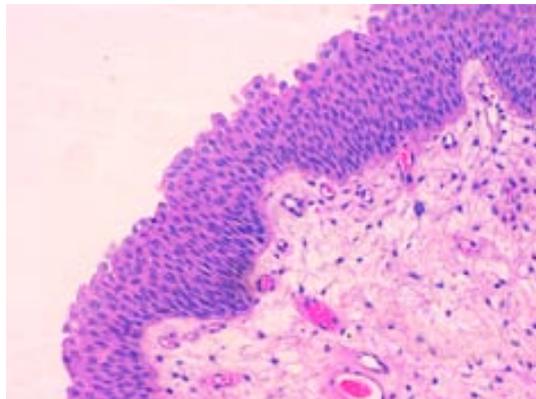
demonstró que la cistitis hemorrágica y el cáncer de vejiga son causados por la acroleína, un metabolito urinario de la ciclofosfamida²⁰. El período de latencia para el cáncer de vejiga inducido por la ciclofosfamida es relativamente breve y varía entre 6 y 13 años.

Diversos estudios sugieren que el agente uroprotector mesna (ácido 2-mercaptoetanosulfónico) puede reducir el riesgo de cáncer de vejiga²¹

1.1.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA

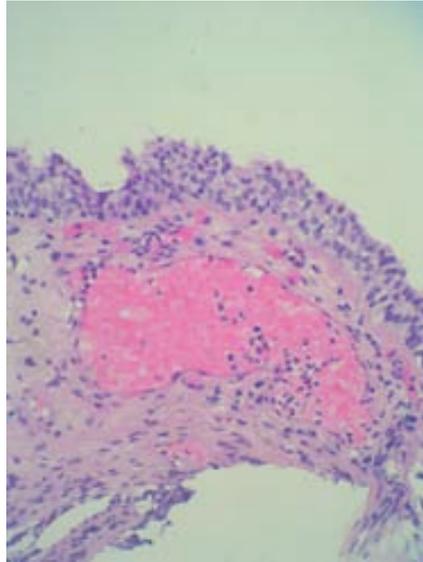
1.1.4.1. UROTELIO VESICAL NORMAL

El urotelio tiene un espesor de 3 a 7 capas. Se observa una capa de células basales sobre la cual se encuentran una o más capas de células intermedias. La capa más superficial está compuesta por células grandes, planas y abovedadas (células en paraguas) con desmosomas entre ellas. El urotelio se apoya en la membrana basal de la lámina propia. La lámina propia está compuesta por fibras musculares lisas dispersas.



1.1.4.2. DISPLASIA

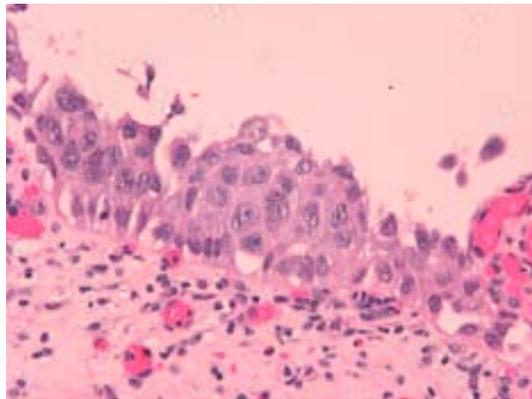
El término displasia denota alteraciones epiteliales de características intermedias entre el urotelio normal y el carcinoma *in situ*. Las células displásicas tienen núcleos grandes, redondos, escotados y de localización basal que no muestran la polaridad epitelial normal. El epitelio displásico no muestra un aumento de la cantidad de capas celulares o de las figuras mitóticas.



1.1.4.3. CARCINOMA *IN SITU*

El carcinoma *in situ* puede manifestarse como una placa aterciopelada de mucosa edematosa, aunque a menudo es indetectable durante la endoscopia con luz blanca, pero sí con la luz azul (fluorescente). El exámen histológico revela un carcinoma del epitelio de transición mal diferenciado confinado en el urotelio sin contacto con la superficie ni la membrana basal. El carcinoma *in situ* puede ser asintomático o estar acompañado por un cuadro severo de polaquiuria, incontinencia por urgencia y disuria. Del 80% a 90% de pacientes con carcinoma *in situ* presentan

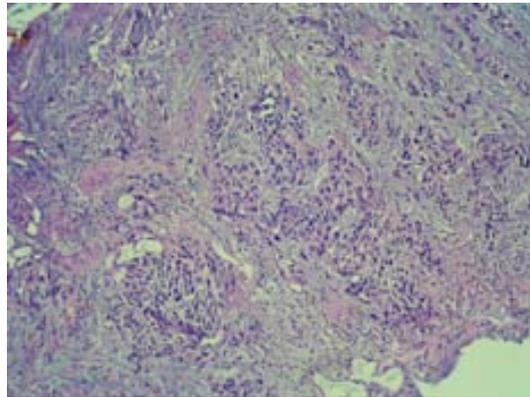
una citología urinaria positiva. El carcinoma *in situ* se encuentra presente en un 25% o más de pacientes con tumores superficiales de alto grado²², y de un 40% a un 83% de estas lesiones progresan hacia un cáncer de vejiga que invade músculo²³. El carcinoma *in situ* se asocia con un 20% a 75% de carcinomas de alto grado con invasión muscular.



1.1.4.4. CARCINOMA DEL EPITELIO DE TRANSICION

El carcinoma del epitelio de transición representa alrededor del 97,5% de todos los cánceres de vejiga. La histología de los tumores del urotelio (epitelio de transición) difiere de la del urotelio normal por la presencia de una cantidad mayor de capas de células epiteliales con pliegues papilares de la mucosa, la pérdida de la

polaridad celular, anomalías de la maduración celular desde las capas basales hacia las capas superficiales, un aumento de la relación núcleo:citoplasma, nucleolos prominentes, acúmulos de cromatina y un incremento de figuras de mitosis.



ESTADIFICACIÓN TUMORAL

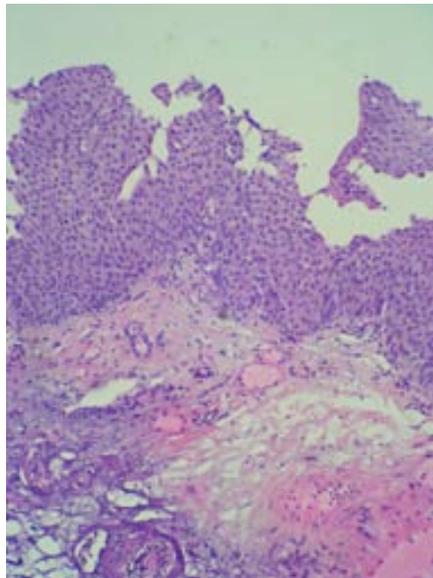
Clasificación TNM 2004

Categoría T (tumor primario)

TX: Tumor primario que no se puede evaluar

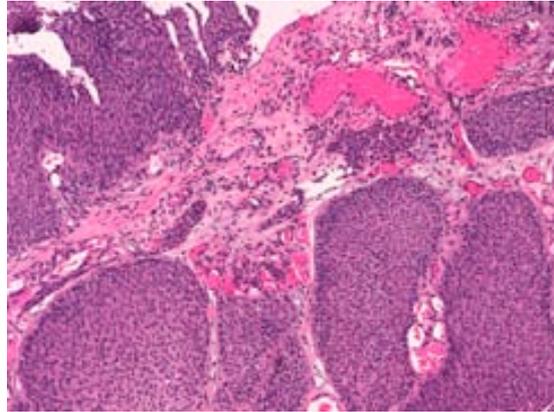
T0: No hay evidencia de tumor

Ta: carcinoma papilar no invasivo o confinado a la mucosa



Tis: carcinoma *in situ*: tumor superficial plano

T1: tumor que invade el tejido conectivo subepitelial o que invade la lámina propia.



T2: tumor que invade la capa muscular

-T2a: capa muscular superficial (mitad interna)

-T2b: capa muscular profunda (mitad externa)

T3: tumor que invade la grasa perivesical

-T3a: microscópicamente

-T3b: macroscópicamente (masa extravesical)

T4: tumor que invade estructuras adyacentes a la vejiga urinaria.

-T4a: invasión de la próstata, útero o vagina

-T4b: invasión de la pared pélvica o pared abdominal

Categoría N (ganglios linfáticos regionales)

NX: No pueden evaluarse los nódulos linfáticos regionales

N0: no existe afectación de los ganglios linfáticos

N1: afectación de un único ganglio menor de 2 cm

N2: afectación de uno o más ganglios menores o igual de 5 cm

N3: afectación de algún ganglio mayor de 5 cm

Categoría M (metástasis a distancia)

MX: No pueden evaluarse metástasis a distancia

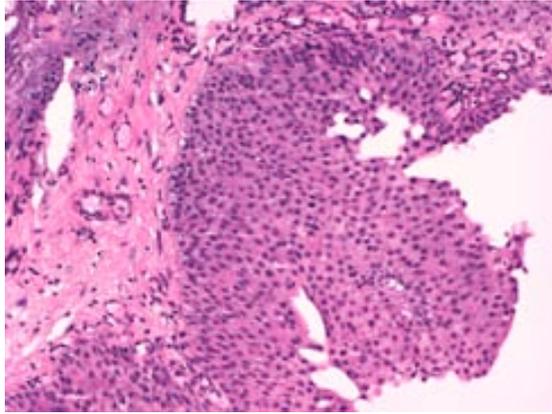
M0: no existen metástasis a distancia

M1: presencia de metástasis a distancia

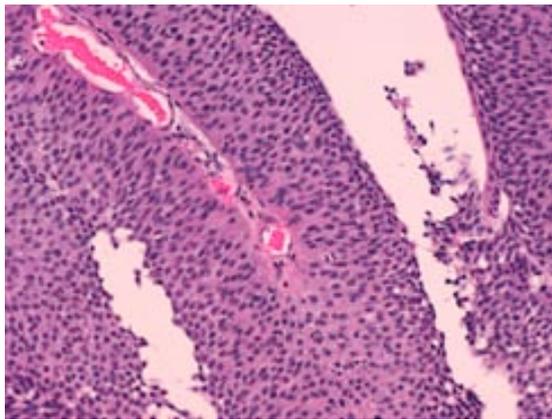
Clasificación del grado histológico de la OMS 1973

Papiloma urotelial

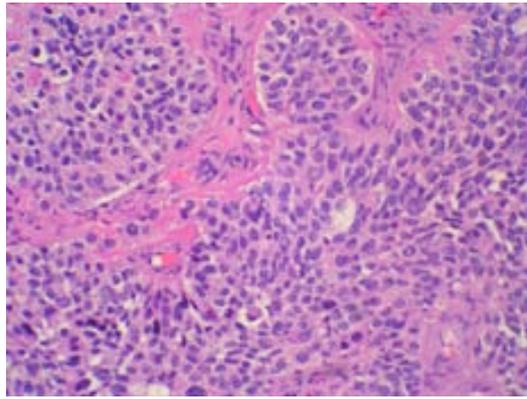
Grado 1: tumor bien diferenciado



Grado 2: tumor moderadamente diferenciado



Grado 3: tumor poco diferenciado



Clasificación del grado histológico de la OMS 2004

Papiloma urotelial

Neoplasia Papilar Urotelial de Bajo Potencial de Malignidad (NPUBPM)

Carcinoma papilar urotelial de bajo grado

Carcinoma papilar urotelial de alto grado

1.1.5. DISEMINACION METASTASICA

La invasión local por parte del cáncer de vejiga puede tener lugar mediante tres mecanismos: diseminación en bloque, invasión tentacular y diseminación lateral. El mecanismo más frecuente es la diseminación en bloque, la cual se observa en alrededor de un 60% de los tumores y se caracteriza por la invasión directa de las células tumorales inmediatamente por debajo de la lesión mucosa primaria. La invasión tentacular se observa

en aproximadamente un 25% de los casos, mientras que la diseminación lateral, en la cual las células tumorales proliferan debajo de una mucosa de aspecto normal, se observa en sólo un 10% de tumores. Jewett y Strong²⁴ destacaron la muy estrecha correlación existente entre la invasión muscular y la diseminación metastásica a distancia, y este hecho sigue siendo el factor determinante para la clasificación, el pronóstico y el manejo clínico de esta enfermedad.

Alrededor del 5% de todos los pacientes con un cáncer de vejiga superficial bien diferenciado o moderadamente diferenciado y cerca de un 20% de los pacientes con un cáncer de vejiga no músculo infiltrante de alto grado (incluido el carcinoma *in situ*) evolucionan finalmente hacia la diseminación hematógena o linfática del tumor. Casi todos los pacientes que evolucionan hacia la diseminación metastásica tienen recurrencias tumorales invasoras del músculo antes de la detección de las metástasis o en el momento en que éstas se detectan. Los sitios más frecuentes de localización metastásica en pacientes con cáncer de vejiga son los ganglios linfáticos pelvianos,

hígado (38%), pulmones (36%), esqueleto (27%), glándulas suprarrenales (21%) e intestino (13%).

1.2. CANCER DE PULMON

1.2.1. SINOPSIS

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en ambos sexos y en cualquier raza. La incidencia es máxima entre los 55 y los 65 años de edad; es responsable del 31% de todas

las muertes por tumor maligno en el hombre, y del 25% en la mujer²⁵.

Sólo el 15% de los pacientes presenta enfermedad local en el momento del diagnóstico; en el 25%, la enfermedad se ha diseminado hasta los ganglios linfáticos regionales, y en más del 55% existen metástasis. La tasa de supervivencia a los 5 años en los pacientes con enfermedad local es del 50%; entre los que presentan enfermedad regional es del 20%, y globalmente es del 14%.

En 2005 se produjeron en España 16.647 defunciones por cáncer de pulmón en varones y 2.471 en mujeres, lo que representó el 26,6% y el 6,6% de la mortalidad por tumores, respectivamente. En los varones las tasas truncadas, tras un período de incremento (1980-1992, un 3,1% anual; $p < 0,05$), comienzan a descender (1992-2005, un -0,8% anual; $p < 0,05$). Las tasas específicas por grupos de edad muestran un descenso estadísticamente significativo por debajo de los 85 años que comienza en la década de los noventa. En las mujeres las tasas truncadas, tras un período inicial en que permanecen estables, se incrementan significativamente a partir de 1992 un 6,3% anual. El análisis por grupos de edad muestra

que las tasas se han incrementado en todos ellos, excepto en los grupos de 25-34 y 75-84 años, donde permanecen estables. Por lo tanto, mientras que la tendencia de mortalidad por cáncer de pulmón en los varones españoles comenzó a descender ligeramente hace 15 años, en las mujeres se observa un aumento llamativo durante el mismo período.

Aproximadamente, el 87% de los casos de cáncer de pulmón están relacionados con la exposición al tabaco. El riesgo relativo de desarrollar cáncer de pulmón es 24 veces más alto entre los fumadores que entre los no fumadores. El hecho de ser fumador pasivo también incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Los fumadores habituales presentan una reducción progresiva del riesgo después de un mínimo de cinco a veinte años sin fumar²⁷. Aunque la mayoría de los casos de cáncer de pulmón están relacionados con el tabaco, sólo una minoría de fumadores importantes desarrolla cáncer de pulmón. Este fenómeno está relacionado con el hecho de que los factores genéticos pueden afectar a la susceptibilidad individual²⁷

1.3. RELACION ENTRE CANCER DE VEJIGA Y

CANCER DE PULMON

1.3.1. EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de dos o más tumores malignos en un paciente se ha incrementado en las últimas décadas. Se pueden dar varias explicaciones para el hecho de que múltiples tumores primarios estén siendo diagnosticados cada vez más. Debido a unas mejores opciones de tratamiento para otras enfermedades, tales como enfermedades cardíacas y vasculares, la expectativa de vida se ha incrementado, lo que afecta de forma definitiva a la prevalencia de las enfermedades malignas en general. Además, el extenso uso de radioterapia y/o quimioterapia para

el primer tumor también parece incrementar el número de tumores secundarios.

Los tumores malignos subsecuentes tras tumor vesical más comunes son el cáncer de próstata, seguido por el cáncer de pulmón y de colon. En los pacientes con cáncer primario de vejiga, el cáncer de pulmón fue 2,13 veces más frecuente que en la población sana²⁸, dato que sugiere un incremento en el riesgo relativo para la aparición de cáncer durante el periodo de seguimiento. Este mayor riesgo de los pacientes con cáncer de vejiga para sufrir otros cánceres podría estar causado en parte por una vulnerabilidad genética mayor a los factores ambientales (por ejemplo, la adicción al tabaco y la exposición ocupacional). El tabaquismo es el principal factor de riesgo para el cáncer de vejiga, con un incremento del riesgo de tres veces²⁹ comparando fumadores importantes con no fumadores. El riesgo para cáncer de vejiga se incrementa con la duración e intensidad del tabaquismo, y declina inmediatamente después de dejar de fumar, y continua cayendo en el tiempo hasta un 60% después de 25 años³⁰.

De forma paralela a los factores ambientales, los factores hereditarios también pueden jugar un importante papel en la génesis del cáncer de pulmón.

2. HIPOTESIS

El seguimiento después del tratamiento de un cáncer ha estado hasta ahora focalizado en la detección de recurrencia local o enfermedad metastásica del cáncer primario. No obstante, no han sido considerados relevantes desde un punto de vista asistencial los tumores independientes que pueden aparecer durante el seguimiento. Permanece todavía sin aclarar si está indicado un seguimiento específico para realizar un diagnóstico temprano de un cáncer independiente y posterior, en lugar de un seguimiento rígido focalizado solamente en el cáncer urológico primario.

Diversos estudios han demostrado un aumento de la incidencia de tumor pulmonar en pacientes que han padecido un tumor vesical previo, respecto a la población general. Este hecho, unido a una mayor supervivencia de los pacientes que presentan primero el tumor vesical y después el tumor pulmonar versus la supervivencia de los pacientes que presentan primero el tumor pulmonar, nos lleva a plantear la HIPÓTESIS:

Sería pertinente definir una nueva pauta de seguimiento para los pacientes que han padecido un tumor vesical para diagnosticar un posible tumor pulmonar en un estadio temprano, en estadio curativo, contribuyendo con ello a mejorar su supervivencia.

3. OBJETIVOS

Objetivos principales

1. Analizar la Standardized Incidente Ratio (SIR) (incidencia acumulada durante el

seguimiento) de cáncer de pulmón en los pacientes con cáncer vesical no músculo infiltrante comparado con la población general.

2. Analizar la supervivencia de los pacientes con cáncer urotelial solo, versus los que además presentaron cáncer de pulmón.

Objetivos secundarios

1. Analizar el intervalo de tiempo entre el diagnóstico de tumor vesical hasta el diagnóstico de tumor pulmonar.
2. Analizar la relación del cáncer de pulmón con el grado y estadio del tumor vesical y la adicción al tabaco.

4.MATERIAL Y METODOS

Se recogieron los datos referentes a tumor vesical no músculo infiltrante del Registro de Tumores del Hospital del Mar (RTHMar) entre los años 1992 y 2005, consultando las historias clínicas informatizadas de los pacientes.

4.1.RECOGIDA DE DATOS

La muestra está formada por 579 pacientes, de los que se recogieron los siguientes datos:

- la **edad**

- el sexo

<u>Adicción al tabaco</u>	Fumador	Exfumador	No fumador	Desconocido
--------------------------------------	---------	-----------	------------	-------------

<u>Paquetes fumados/día</u>	<1	1	>1
--	----	---	----

<u>Grado diferenciación</u>	I	II	III
--	---	----	-----

- la fecha de nacimiento (d_naix)
- la fecha del diagnóstico (d_diag)
- la sublocalización del tumor

1. Trígono
2. Cúpula
3. Pared lateral
4. Pared anterior
5. Pared posterior
6. Cuello vesical
7. Orificio ureteral
8. Compartida

9. No determinado

- el tipo histológico (histisub)

<u>Infiltración</u> <u>tumoral</u>	T1	TA	CIS
---------------------------------------	----	----	-----

- la fecha del último control (d_uc)

<u>Estado</u> <u>último</u> <u>control</u>	vivo	muerto en Hospital del Mar	muerto en curas paliativas	muerto extrahospitalariamente
--	------	-------------------------------------	----------------------------------	----------------------------------

- la causa de muerte (causmort)
- el primer tratamiento (trac1)
- el segundo tratamiento (trac2)
- la fecha del tratamiento (d_trac)

<u>Presencia</u> <u>de</u> <u>múltiples</u> <u>cánceres</u>	1	2	3
--	---	---	---

- el año de diagnóstico del tumor vesical (PER)
- el orden del cáncer de vejiga (BUF_POST)
- el segundo tumor primario (PRIMARI2)
- la fecha del diagnóstico del segundo tumor primario (DIAG_PRIM2)
- el tercer tumor primario (PRIMARI3)
- la fecha del diagnóstico de tercer tumor primario (DIAG_PRIM3)
- el tumor previo al tumor de vejiga (TUMPREVI)
- la fecha del diagnóstico del tumor previo (DIAG_TUMPREV)
- el segundo tumor previo al tumor de vejiga (TUM2-PREVI)
- la fecha del diagnóstico del segundo tumor previo (DIAG_2TUMPREV)
- el estadio del tumor de pulmón

4.2. METODOS DE ANALISIS ESTADISTICO

- Se utilizó la Standardized Incidence Ratio (SIR) para calcular el riesgo acumulado de aparición de cáncer de pulmón en la población con cáncer vesical y compararla con el riesgo acumulado de cáncer de pulmón en la población general.

http://seer.cancer.gov/seerstat/508_WebHelp/Standardized_Incidence_Ratio_and_Confidence_Limits.htm

- Se calculó mediante el test estadístico Log Rank la supervivencia de los pacientes con cáncer urotelial sólo versus los que además presentaron cáncer de pulmón.

- Se analizó mediante el test de Fischer el intervalo de tiempo entre el diagnóstico del tumor de vejiga y el tumor de pulmón. Se calculó la mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico del tumor vesical hasta el diagnóstico del tumor pulmonar.

- Se utilizó el test exacto de Fisher para relacionar la aparición del cáncer de pulmón según el grado del tumor vesical, así como para

relacionar el cáncer de pulmón con el estadio del tumor vesical.

5. RESULTADOS

5.1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS

Edad de los pacientes

La media de edad fue de 70 años, la mediana de 71 años, la edad mínima de 34 años y la edad máxima de 99 años (tabla 1).

N	579
Valid	0
Missing	
Media	70,07
Mediana	71,00
Desviación estándar	10,452
Mínimo	34
Máximo	99
Percentiles	63,00
25	71,00
50	77,00
75	

Tabla 1

Sexo

De los 579 pacientes con tumor vesical, 94 (16,2%) eran mujeres y 484 (83,8%) eran hombres (ratio hombre/mujer: 7/2). El porcentaje más alto de hombres se explica por la mayor prevalencia de la adicción al tabaco entre la población masculina y la relación existente entre la adicción al tabaco y la aparición de tumor vesical (tabla 2).

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Mujer	94	16,2	16,2	16,2
Hombre	485	83,8	83,8	100,0
Total	579	100,0	100,0	

Tabla 2

Tabaco

La población fumadora registrada representa un 31,6% (183 pacientes). Respecto al número de paquetes de tabaco fumados por día, en 296 pacientes no se encontró en el registro este dato (tabla 3). Por este motivo, como el número de pacientes de los que no tenemos datos es mayor que el número de los pacientes de los que tenemos datos, no podemos extraer conclusiones, por lo que la variable "paquetes fumados" no se considera en el estudio.

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
No	103	17,8	17,8	17,8
Exfumador	235	40,6	40,6	58,4
Fumador	183	31,6	31,6	90,0
Desconocido	58	10,0	10,0	100,0
Total	579	100,0	100,0	

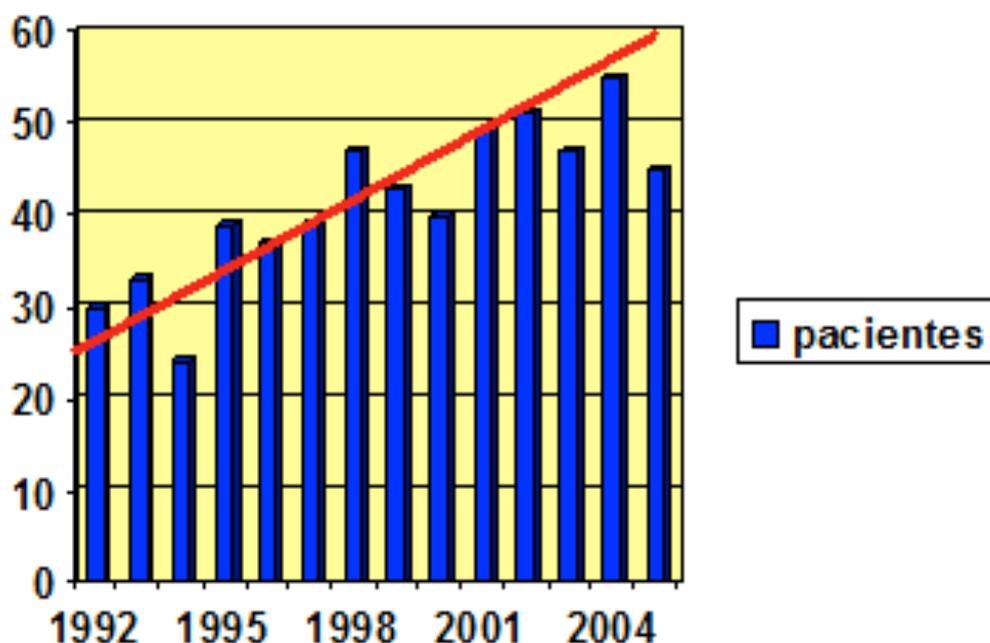
Tabla 3

Evolución del número de tumores uroteliales diagnosticados anualmente durante el periodo estudiado (tabla 4)

Año de diagnóstico

	Frecuency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
1992	30	5,2	5,2	5,2
1993	33	5,7	5,7	10,9
1994	24	4,1	4,1	15,0
1995	39	6,7	6,7	21,8
1996	37	6,4	6,4	28,2
1997	39	6,7	6,7	34,9
1998	47	8,1	8,1	43,0
1999	43	7,4	7,4	50,4
2000	40	6,9	6,9	57,3
2001	49	8,5	8,5	65,8
2002	51	8,8	8,8	74,6
2003	47	8,1	8,1	82,7
2004	55	9,5	9,5	92,2
2005	45	7,8	7,8	100,0
Total			579	100,0

Tabla 4



Se puede observar una tendencia creciente en el diagnóstico del tumor vesical.

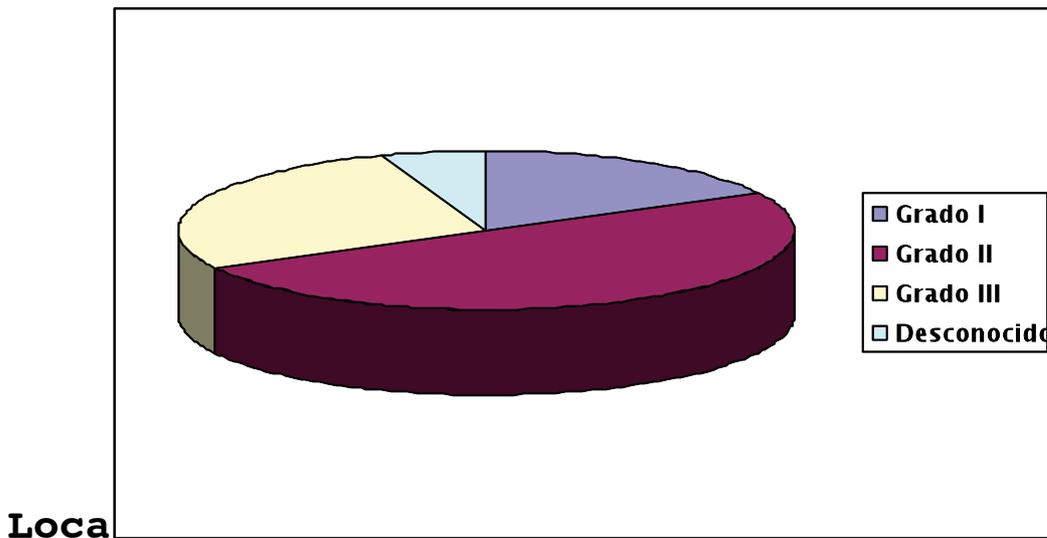
Grado de diferenciación del tumor vesical

Por lo que respecta al grado de diferenciación del tumor vesical, 100 pacientes (17,3%) eran G1, 289 pacientes (49,9%) eran G2, y 158 pacientes (27,3%) G3. En 32 pacientes (5,5%) este dato no estaba recogido (tabla 5).

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
1	100	17,3	18,3	18,3

2	289	49,9	52,8	71,1
3	158	27,3	28,9	100,0
Total	547	94,5	100,0	
Missing	32	5,5		
Total	579	100,0		

Tabla 5

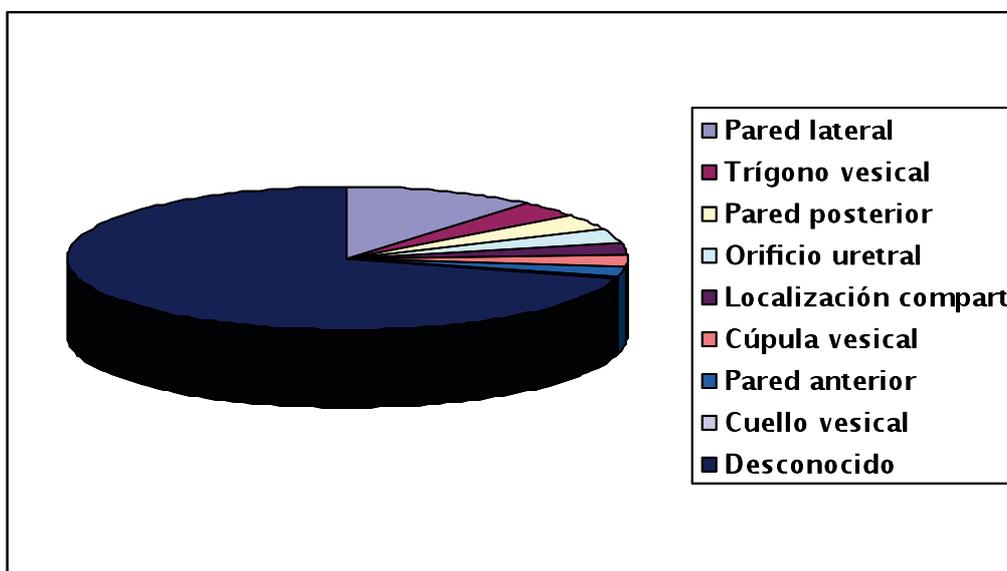


Se recogieron los datos de la localización del tumor vesical; en 64 pacientes (11,1%) estaba localizado en la pared lateral, en 21 pacientes (3,6%) se localizaba en el trígono vesical, en 21 pacientes (3,6%) en pared posterior, en 19 pacientes (3,3%) en el orificio uretral, en 15 pacientes (2,6%) en una localización compartida, en 14 pacientes (2,4%) en la cúpula vesical en 14 pacientes (2,4%) en pared anterior, y en 3 pacientes (0,5%) en el cuello vesical. En los 408

pacientes restantes este dato no estaba recogido (tabla 6).

	Frecuency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Trígono vesical	21	3,6	3,6	3,6
Cúpula vesical	14	2,4	2,4	6,0
Pared lateral	64	11,1	11,1	17,1
Pared anterior	14	2,4	2,4	19,5
Pared posterior	21	3,6	3,6	23,1
Cuello vesical	3	0,5	0,5	23,7
Orificio ureteral	19	3,3	3,3	26,9
Compartida	15	2,6	2,6	29,5
No determinado	408	70,5	70,5	100,0
Total	579	100,0	100,0	

Tabla 6



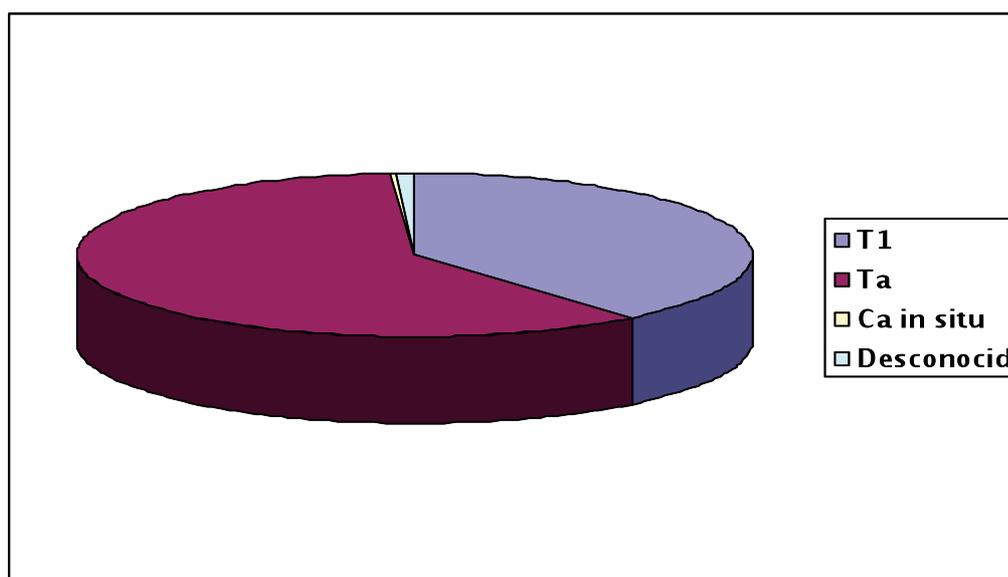
Grado de infiltración tumoral

Referente al grado de infiltración tumoral, 225 pacientes (38,9%) presentaban un T1, 347 pacientes (59,9%) un Ta, y 3 pacientes (0,5%) eran carcinoma *in situ*. En 4 pacientes este dato no estaba recogido (tabla 7).

T

	Frecuency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
1	225	38,9	39,1	39,1
A	347	59,9	60,3	99,5
CIS	3	0,5	0,5	100,0
Total	575	99,3	100,0	
Missing	4	0,7		
Total	579	100,0		

Tabla 7

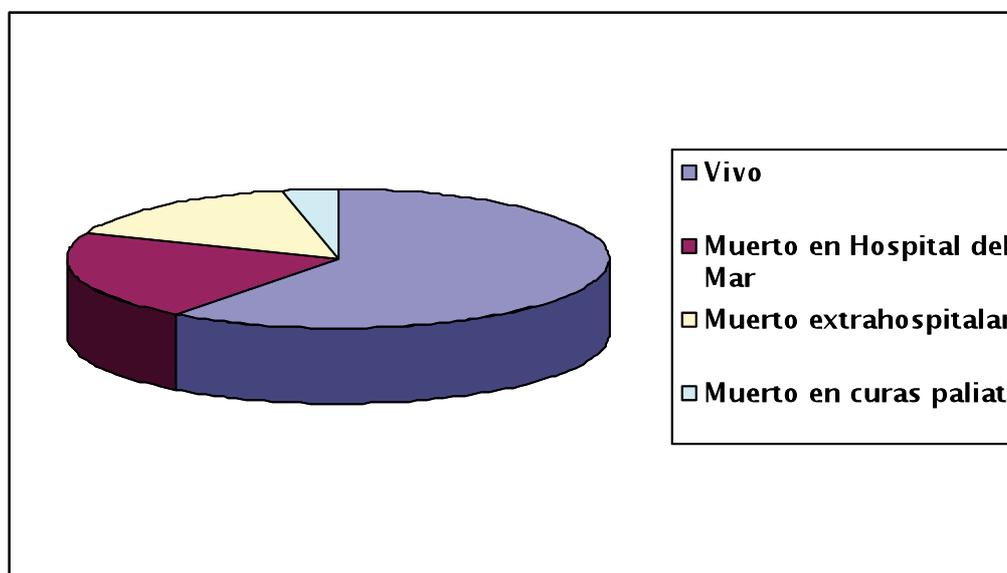


Estado en el último control

Se recogió el estado del paciente en el último control (con un mínimo de 5 años de seguimiento), de manera que 347 pacientes (59,9%) estaban vivos, 121 pacientes (20,9%) murieron en el Hospital del Mar, 92 pacientes (15,9%) fueron muertes extrahospitalarias, y 19 pacientes (3,3%) fueron exitus en curas paliativas (tabla 8).

	Frecuency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Vivo	347	59,9	59,9	59,9
Muerto Hospital dMar	121	20,9	20,9	80,8
Muerto extrahospitalario	92	15,9	15,9	96,7
Muerto cueras paliativas IMAS	19	3,3	3,3	100,0
Total	579	100,0	100,0	

Tabla 8

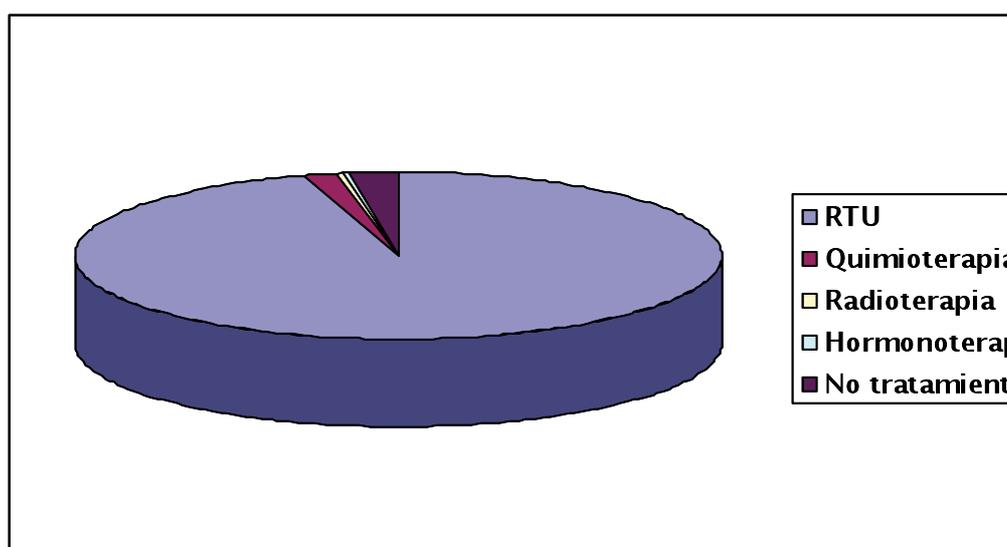


Primer tratamiento

El tratamiento que recibieron en primer lugar fue cirugía (RTU) en 547 casos (94,5%), quimioterapia en 10 casos (1,7%), radioterapia hemostática en 2 casos (0,3%), hormonoterapia en 1 caso (0,2%) y no recibieron tratamiento 15 pacientes (2,6%) (tabla 9).

	Frecuency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Cirugía	547	94,5	94,5	94,5
Radioterapia	2	0,3	0,3	94,8
Quimioterapia	10	1,7	1,7	96,5
Hormonoterapia	1	0,2	0,2	96,7
No tratamiento	15	2,6	2,6	99,3
No aplicable	1	0,2	0,2	99,5
Desconocido	3	0,5	0,5	100,0
Total	579	100,0	100,0	

Tabla 9

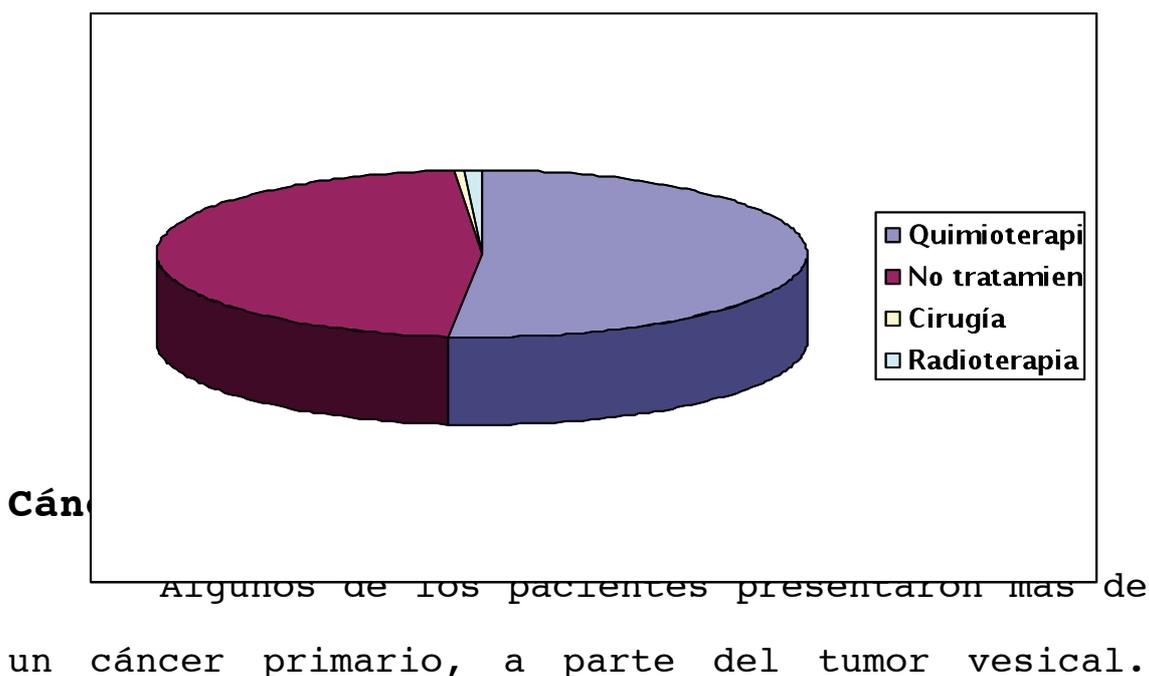


Segundo tratamiento

Tras la primera actuación terapéutica, un 51,6% de los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia, en 272 pacientes (47%) no se recibió ningún otro tratamiento, en 4 pacientes (0,7%) se realizó cirugía y en 4 pacientes (0,7%) se realizó radioterapia (tabla 10).

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
En blanco	272	47,0	47,0	47,0
Cirugía	4	0,7	0,7	47,7
Radioterapia	4	0,7	0,7	48,4
Quimioterapia	299	51,6	51,6	100,0
Total	579	100,0	100,0	

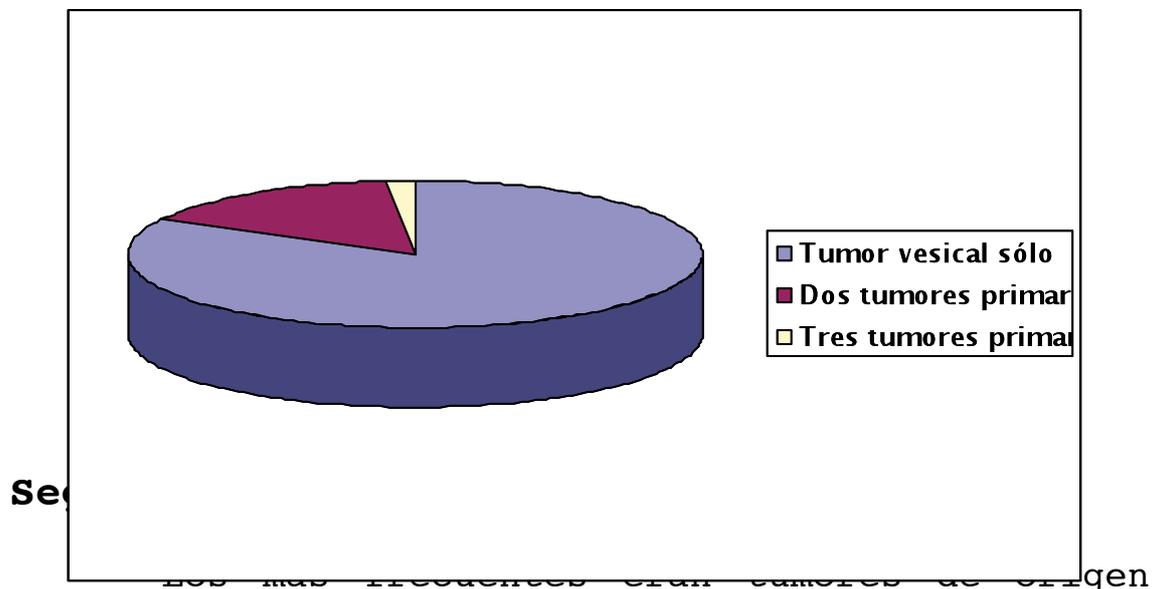
Tabla 10



Aunque 480 pacientes (82,9%) presentaron únicamente el tumor vesical, 90 pacientes (15,5%) presentaron dos tumores primarios, y 9 pacientes (1,6%) presentaron hasta 3 cánceres primarios (tabla 11).

	Frecuency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
1	480	82,9	82,9	82,9
2	90	15,5	15,5	98,4
3	9	1,6	1,6	100,0
Total	579	100,0	100,0	

Tabla 11

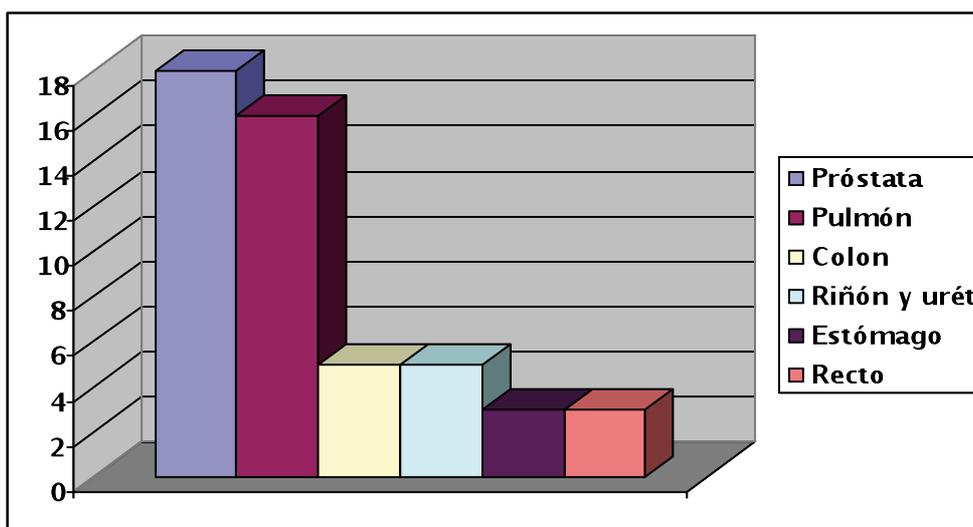


epitelial. En aquellos que presentaron un segundo tumor primario, 18 (3,1%) padecieron cáncer de próstata, 16 (2,8%) cáncer de pulmón, 5 (0,9%) cáncer de colon, 5 (0,9%) cáncer de riñón y

uréter, 3 (0,5%) cáncer de estómago, y 3 (0,5%) cáncer de recto. Otros tumores primarios que se encontraron en menor proporción fueron los de seno piriforme, faringe, esófago, hígado, páncreas, médula ósea, melanoma, piel no melanoma, mama y cerviz (tabla 12).

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	518	89,5	89,5	89,5
Seno piriforme	1	0,2	0,2	89,6
Faringe	1	0,2	0,2	89,8
Esófago	1	0,2	0,2	90,0
Estómago	3	0,5	0,5	90,5
Colon	5	0,9	0,9	91,4
Recto	3	0,5	0,5	91,9
Hígado	1	0,2	0,2	92,1
Páncreas	1	0,2	0,2	92,2
Pulmón	16	2,8	2,8	95,0
Médula ósea	1	0,2	0,2	95,2
Melanoma	1	0,2	0,2	95,3
Piel no melanoma	1	0,2	0,2	95,5
Mama	1	0,2	0,2	95,7
Cérvix	1	0,2	0,2	95,9
Próstata	18	3,1	3,1	99,0
Vejiga	1	0,2	0,2	99,1
Riñón y uréter	5	0,9	0,9	100
Total	579	100,0	100,0	

Tabla 12



Tercer tumor primario

La localización del tercer cáncer primario fue en pulmón en 2 pacientes (0,3%), en próstata en 2 pacientes (0,3%) y en colon en 1 paciente (0,2%) (tabla 13).

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	574	99,1	99,1	99,1
Colon	1	0,2	0,2	99,3
Pulmón	2	0,3	0,3	99,7
Próstata	2	0,3	0,3	100,0
Total	579	100,0	100,0	

Tabla 13

5.2. ESTUDIO ANALITICO

5.2.1. Incidencia acumulada de tumor pulmonar en pacientes con tumor vesical

La determinación de la Standardized Incidence Ratio (SIR)³¹ efectuada con un intervalo de confianza de 4,78-14,67 indica que la probabilidad acumulada en el tiempo de presentación de cáncer de pulmón es 8,75 veces superior en pacientes con cáncer de vejiga que en la población general. Para ello hemos utilizado las cifras más actuales de incidencia, supervivencia y

mortalidad del cáncer de pulmón de la población general de Catalunya, y las hemos comparado con las cifras de nuestro estudio.

5.2.2. Supervivencia de los pacientes con cáncer urotelial solo vs. los que además presentaron cáncer de pulmón

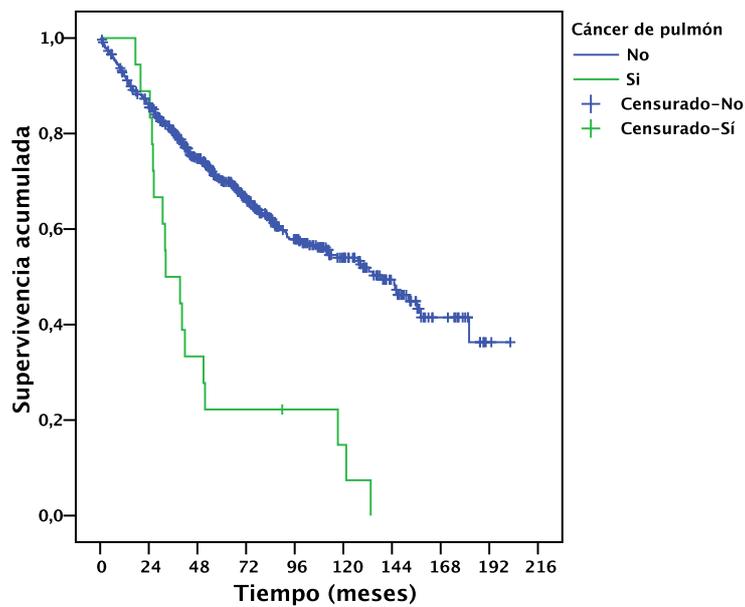
Estudiando el tiempo de supervivencia actuarial de los pacientes con cáncer de vejiga con el test de Kaplan-Meier comparando los que no presentan cáncer de pulmón y los que sí, encontramos que la mediana de supervivencia de los pacientes con cáncer de vejiga solo, es de 138.68 meses, con un intervalo entre 115,65-161,70. En cambio, la supervivencia en los pacientes que tienen además cáncer de pulmón es de 32,36 meses, con un intervalo entre 16,93-47,80), y esta relación analizándola con el test Log Rank es estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (tabla

14). Este dato indica la letal agresividad del tumor pulmonar, ya que el paciente que lo presenta disminuye de forma drástica su supervivencia.

	Cáncer de pulmón					
	No			Sí		
	Tiempo sup	Error Standard	95% confianza	Tiempo sup	Error Standard	95% confianza
Media	122,90	4,06	114,93- 130,87	53,11	9,52	34,45- 71,77
Mediana	138,68	11,75	115,65- 161,70	32,36	7,88	16,93- 47,80

Log Rank $p < 0,001$

Tabla 14



Cabe señalar que durante el seguimiento ningún paciente murió por el cáncer de vejiga, en cambio todos los que presentaron cáncer pulmonar fallecieron por esta causa.

5.2.3. Intervalo de tiempo entre el diagnóstico de tumor vesical hasta el diagnóstico de tumor pulmonar

Teniendo en cuenta los pacientes con tumor de pulmón, la media de intervalo de tiempo desde el diagnóstico de tumor vesical hasta el diagnóstico de tumor pulmonar fue de 51,7 meses, siendo la mediana de 37,22 meses. El mínimo fue de 17,4 meses y el máximo de 133,4 meses (desviación estándar 37,09 meses) (tabla 15).

Tiempo desde el diagnóstico de tumor de vejiga al diagnóstico de tumor de pulmón	
Media	51,7016
Mediana	37,2238
Desviación estándar	37,09842
Mínimo	17,41
Máximo	133,49
Percentiles 25	26,2587
	50
	75
	37,2238
	61,2649

Tabla 15

5.2.4. Relación del cáncer del pulmón con el grado del cáncer vesical

Encontramos que 3 pacientes (16,6%) presentaban un tumor vesical de GI, 8 pacientes (44,4%) presentaban un tumor vesical GII, y 7 pacientes (38,8%) presentaba un tumor vesical GIII. La correlación aplicando el test exacto de Fisher no fue estadísticamente significativa ($p=0,650$). La mayoría de pacientes se encuentra en los grupos pertenecientes a los grados 2 y 3 (tabla 16).

			Cáncer de pulmón		Total
			No	Si	
Grado diferenciación	1	núm.	97	3	100
		%	97,0	3,0	100,0
	2	núm.	281	8	289
		%	97,2	2,8	100,0
	3	núm.	151	7	158
		%	95,6	4,4	100,0
Total	núm.	529	18	547	
	%	96,7	3,3	100,0	

Fisher 0,650

Tabla 16

5.2.5. Relación del cáncer de pulmón con el estadio del tumor vesical

Encontramos que 11 pacientes (61,1%) presentaban un Ta, mientras que 7 pacientes (38,9%) presentaban un T1. La correlación aplicando el test exacto de Fisher no fue estadísticamente significativa ($p=1,00$) (tabla 17).

			Cáncer de pulmón		Total
			No	Si	
T	1	núm.	218	7	225
		%	96,9	3,1	100,0
A		núm.	336	11	347
		%	96,8	3,2	100,0
CIS		núm.	3	0	3
		%	100,0	0,0	100,0
Total		núm.	557	18	575
		%	96,9	3,1	100,0

Fisher 1,000

Tabla 17

6. DISCUSION

Los tumores primarios múltiples se definen como más de una neoplasia primaria en diferentes órganos, o dos o más neoplasias primarias de

diferentes tipos celulares en el mismo órgano, excluyendo todas las neoplasias multifocales en el mismo órgano (por ejemplo, tumores de vejiga superficiales múltiples), neoplasias simultaneas en el mismo órgano o en órganos pares (p.e. mamas), neoplasias asincrónicas en el mismo órgano o en órganos pares (p.e. pólipos de colon) y enfermedad neoplásica progresiva (p.e. carcinoma cervical *in situ* y subsiguientemente carcinoma de cérvix).

El diagnóstico de neoplasias malignas primarias está incrementando, especialmente aquellas relacionadas epidemiológicamente con el tabaquismo³². Centrándonos en el cáncer de pulmón y de vejiga, el tabaquismo es el factor de riesgo causal más importante para estas neoplasias. En nuestro estudio, 9 pacientes (50% del total) que desarrollaron cáncer vesical y de pulmón eran fumadores, y 8 pacientes (44,4%) eran exfumadores. El consumo de cigarrillos es el principal factor de riesgo para el cáncer de vejiga, con un incremento de tres veces en los fumadores comparado con los no fumadores³³. El riesgo de cáncer de vejiga se incrementa con la duración e intensidad del tabaquismo, y declina

inmediatamente después de cesar el tabaquismo, y continúa cayendo con el tiempo hasta un 60% después de 25 años³². La incidencia de cáncer de pulmón está determinada en gran medida también por el consumo de tabaco, con un Riesgo Relativo (RR) tan alto como 10-15³⁴.

Algunos autores como Augustine et al³⁵ han estudiado la influencia de la duración de la adicción al tabaco y el número de cigarrillos fumados por día en la aparición del cáncer de vejiga. En el mencionado trabajo, las categorías según la exposición a los cigarrillos fue la siguiente: no fumadores, fumadores y exfumadores. Para cada grupo, se obtuvieron los valores del número de años fumando y la media del número de cigarrillos fumados por día. Augustine sugirió que la intensidad de la adicción al tabaco estaba asociada causalmente con el cáncer de vejiga. Para los fumadores, examinaron el efecto debido al número de cigarrillos fumados por día (cpd) y la duración ajustándolos mutuamente el uno al otro con otras covariables no relacionadas con la adicción al tabaco. En los hombres, hubo un efecto significativo con el número de cigarrillos fumados por día, provocando un aumento en la

incidencia de cáncer de vejiga. En las mujeres, no obstante, el efecto de los cpd en el análisis no ajustado de la Odds Ratio (OR) desapareció después de ajustarlo para las covariables. Cuando los hombres y las mujeres se combinaron, el efecto de los cpd fue significativo, produciéndose un aumento en la incidencia de cáncer de vejiga en los tres niveles superiores (11-21 cpd, 21-31 cpd, >31 cpd), después del ajuste para las covariables incluyendo el sexo, mientras que el efecto de la duración fue significativo sólo en los dos niveles superiores (7-12 años, >13 años), es decir, que a mayor duración de la adicción al tabaco, mayor incidencia de cáncer de vejiga.

Es interesante el patrón de riesgo que vieron estos autores en los exfumadores. La reducción de la OR es similar en cada categoría referente a los exfumadores, aproximadamente 0,6-0,7. La reducción observada en aquellos que dejaron de fumar sólo 6 años antes del diagnóstico es similar a la observada en aquellos que habían dejado de fumar 13 o más años antes del diagnóstico. Este hallazgo es consistente con un efecto nocivo tardío de la adicción al tabaco en la carcinogénesis de la vejiga. Así, parece no

haber una reducción progresiva del riesgo con el incremento de número de años desde que se dejó de fumar. A pesar de ello, los exfumadores de cigarrillos tienen una elevada OR comparado con aquellos individuos que no han fumado nunca. Curiosamente, en lo que se refiere al patrón de riesgo según los cpd en este estudio, en hombres aparece un umbral de riesgo después de la categoría de 20-30 cpd.

Cuando se estudia el riesgo de aparición de tumor vesical comparando hombres y mujeres fumadores, resulta interesante la diferente incidencia de tumor vesical en estos dos grupos. Tal como demostraron Skov et al³⁶, comparando series con un periodo de alrededor de 50 años, en la población danesa el riesgo de cáncer de vejiga entre las mujeres se ha incrementado 3,7 veces desde la primera cohorte según el año de nacimiento hasta la última cohorte con el riesgo máximo, mientras que el riesgo de cáncer de vejiga entre los hombres se ha incrementado 6,1 veces. El incremento para el cáncer de pulmón desde la cohorte más antigua hasta la más moderna (lo que supone 50 años de diferencia) tiene la misma magnitud para los dos sexos, y es de

aproximadamente 45 veces más. Estas diferencias no se pudieron explicar por las diferencias en el tipo de tabaco consumido o las exposiciones ocupacionales. Así, por exclusión, los datos parecen dar soporte a la idea de que las mujeres son menos susceptibles al desarrollo de cáncer de vejiga debido al consumo de tabaco que los hombres.

Otro estudio que hace alusión al tabaco como factor de riesgo del cáncer de vejiga y de pulmón es el de Salminen et al³⁷. Ellos registraron 10.014 pacientes con cáncer de vejiga que fueron seguidos durante una media de 4,6 años tras el diagnóstico del primer tumor primario, y encontraron que aparecía un segundo tumor primario en 517 hombres (6,8%) y 135 mujeres (5,7%). Hubo un aumento de riesgo acumulado para el cáncer de pulmón (SIR) de 1,31, (intervalo de 95% de confianza 1,13 a 1,50), el cual fue el segundo tumor primario más frecuente (30% del total) entre los pacientes con cáncer de vejiga. Los tumores relacionados con el tabaquismo observados durante el seguimiento constituyeron un 44% de todos los cánceres secundarios. Fue observado un aumento de riesgo para el cáncer de pulmón en los pacientes

de 45 a 74 años para ambos sexos. Estos datos los atribuyeron a que los pacientes con cáncer presentan seguimientos médicos con más frecuencia, y por lo tanto son sometidos a más exámenes que pueden descubrir una enfermedad secundaria significativa (en el caso de este estudio finlandés, los cánceres secundarios más comunes fueron los de pulmón, próstata y estómago). La aparición de tipos específicos de segundos tumores primarios está firmemente determinada por la edad del paciente al diagnóstico del tumor inicial, y la supervivencia después del tratamiento de la lesión inicial. Los pacientes jóvenes tendrán un seguimiento más largo que las personas más mayores hasta que aparece el periodo de una incidencia natural mayor del segundo tumor primario. Así, el aumento de riesgo para cáncer de pulmón se incrementa a lo largo del seguimiento. Este exceso de riesgo que se encuentra entre los pacientes con cáncer de vejiga pone en evidencia que el tabaquismo es un factor etiológico común en estos tumores. Wynder et al³⁸ mostró que cuanto más hubiera fumado una persona antes del desarrollo del tumor primario inicial, más grande era la posibilidad de desarrollar un segundo tumor

primario. Ellos también sugirieron que la continuación del tabaquismo después del diagnóstico del tumor inicial incrementó el riesgo de un segundo tumor primario. Este aumento de riesgo para segundos tumores primarios relacionados con el tabaquismo indica que es importante continuar con la educación de los pacientes contra la adicción al tabaco, y que es necesario recordar este riesgo cuando son planeadas y evaluadas las pautas de seguimiento.

Los tumores primarios múltiples en un individuo determinado podrían ser el resultado de factores relacionados con el huésped, tales como un ambiente hormonal particular, el "status" inmunológico y la herencia genética. Se han detectado genes poco relacionados hasta ahora en diferentes tumores, como por ejemplo UROC28 en el cáncer de vejiga, próstata y mama³⁹, o (ABO-A, HLA-B5 Y HL-CW4) en el cáncer de vejiga. Algunos trabajos describen cierta susceptibilidad o alteración genética, tal como la sobreexpresión de P53 mutante, el cual ha sido asociado con tumores primarios múltiples familiares o esporádicos. Esto sugiere la posibilidad de una vía genética común⁴⁰. No obstante, el trabajo mencionado anteriormente

implica a tumores que tienen un "loci" en cromosomas separados. Sería pues difícil asociar estas lesiones a una vía genética común. No obstante, la posibilidad de genes supresores tumorales dañados que permiten la expresión de los "loci" más susceptibles parece ser un mecanismo más razonable. Smith et al⁴¹ aportan datos que demuestran un incremento en la incidencia de tumores múltiples debido a factores ambientales, tales como la asociación de cáncer de vejiga y cáncer de pulmón debido al arsénico en el agua de bebida, lo cual conduce a un fallo en los mecanismos de reparación del DNA.

Los tratamientos que se aplican en el primer tumor primario, tales como la radioterapia, la quimioterapia (particularmente la ciclofosfamida) y ciertos procedimientos quirúrgicos (por ejemplo la construcción de una ureterosigmoidostomía) podrían inducir segundas neoplasias primarias⁴². No es sorprendente que la combinación de la radioterapia y la quimioterapia sea sinérgica, resultando en una gran suma aritmética de las incidencias de tumores secundarios⁴³.

Una importante teoría usada a menudo para explicar los tumores múltiples es la teoría del "campo de cancerización", que postula que los sistemas de órganos expuestos a los mismos agentes carcinogénicos tienen una posibilidad mayor de transformarse en cáncer. Otro factor que podría permitir la aparición de varios tumores durante el transcurso de los años, especialmente durante las últimas décadas, incluyen la acumulación de radicales libres, que posibilitarían errores en la replicación de DNA; otro motivo de tumores a una edad avanzada serían los macrófagos cargados de lípidos, que están incrementados en los ancianos, que no funcionan tan bien, y que lesionan el funcionamiento del sistema inmunitario del huésped. Klippel et al⁴⁴ examinaron una muestra de 55 pacientes con neoplasias únicas y múltiples, los cuales fueron sometidos a un análisis inmunológico de los linfocitos B y T. Encontraron una inmunidad disminuida en los grupos con cáncer comparándolo con el grupo de pacientes sin cáncer. Es interesante observar que no encontraron diferencias significativas entre el grupo de cánceres múltiples y el grupo con tumores únicos.

No obstante, si sumamos este hallazgo con el incremento de probabilidad de errores de DNA durante la replicación debido a los radicales libres, uno podría especular sobre otros mecanismos posibles para la incidencia de cánceres que se pueden desarrollar a una determinada edad. Otra teoría que relaciona la aparición del cáncer con una edad avanzada sugiere que cada célula hija resultante de una replicación está alterada en algo comparada con la célula madre. Estas células alteradas dan lugar a subsiguientes células hijas las cuales también están ligeramente alteradas, y así sucesivamente. El resultado final es que estas generaciones subsiguientes de células son significativamente diferentes de la célula madre original y que, consecuentemente, también lo están los mecanismos de producción de RNAm y proteínas. Si los procesos de reparación de DNA están dañados secundariamente por la edad, estas células alteradas podrían dar lugar a cánceres⁴⁵. La aparición frecuente de tumores primarios múltiples también podría estar influida por un incremento en la proporción de detección debido al uso rutinario de modalidades diagnósticas y de imagen más precisas durante el estadiaje, el momento

preoperatorio y el seguimiento intensivo de los pacientes con un tumor primario. Adicionalmente, la supervivencia prolongada de los pacientes cancerosos debido a la mejora en las modalidades de tratamiento para enfermedades como las relacionadas con el corazón y los vasos sanguíneos podría aumentar la esperanza de vida en los hombres, lo cual afecta definitivamente a la prevalencia de cánceres en general y podría aumentar la detección de otros tumores primarios sincrónicos o metacrónicos dentro o fuera del mismo sistema de órganos. En resumen, revisando la experiencia médica reflejada en la literatura, parece que los individuos que han desarrollado una primera neoplasia maligna podrían tener un riesgo mayor de desarrollar una segunda. La sustentación de este razonamiento es que el primer tumor fue causado probablemente por agentes o factores genéticos, hormonales, iatrogénicos, ambientales o inmunológicos, la mayoría de los cuales seguirían actuando en el momento de la aparición de la segunda neoplasia.

Según Vainrib⁴⁶, la incidencia de tumores primarios múltiples es del 5-8%, 31% mayor que el porcentaje de aparición de malignidad en la

población general⁴⁷. El sistema genitourinario frecuentemente está implicado, y los órganos urológicos son el sitio de asentamiento de al menos uno de los tumores primarios en el 13,5% de los casos que presentan tumores malignos primarios múltiples^{42,48}. Esto sugeriría una susceptibilidad incrementada del sistema genitourinario para la enfermedad neoplásica. Según otros autores la frecuencia de los tumores primarios múltiples es aproximadamente del 3,6%⁴⁹. La incidencia de cáncer en la población general en los EE.UU es de 0,32%, de modo que la posibilidad de desarrollar una segunda neoplasia maligna sería mayor en una persona que ya hubiera tenido un tumor. Según nuestro estudio, de los 579 pacientes con cáncer de vejiga 18 padecieron posteriormente cáncer de pulmón, lo que supone una incidencia del 3,1%.

Vainrib et al⁴⁶ identificaron a 25 pacientes entre 1990 y 2005 (23 hombres y 2 mujeres) que fueron diagnosticados de cáncer de vejiga y de pulmón. De estos 25 pacientes, 21 (84%) fueron diagnosticados primero del tumor vesical y después del tumor pulmonar, mientras que en 4 pacientes (16%), todos hombres, el cáncer de vejiga fue el segundo tumor primario detectado subsiguientemente

al diagnóstico de tumor de pulmón. Es notable que en todos los pacientes con el tumor pulmonar como el primer tumor primario tenían un estadio relativamente temprano de tumor de pulmón (I-II), mientras que si el cáncer de pulmón era el segundo tumor primario en pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga estaban en un estadio más avanzado en el momento del diagnóstico (estadio III-IV). Esto les llevó a comprobar que, como era predecible, el estado de los pacientes estaba dictado por el comportamiento del cáncer de pulmón, que era el tumor más agresivo: un 68% de los pacientes murieron del cáncer de pulmón, estando la mayoría de ellos curados del cáncer de vejiga en el momento de la muerte por el cáncer de pulmón. En este grupo ningún paciente murió de cáncer de vejiga. Paralelamente, en los pacientes que fueron diagnosticados del cáncer de vejiga primero, la supervivencia a los cinco años desde el diagnóstico del cáncer de vejiga fue del 68%. Una vez estos pacientes se presentaron con un segundo tumor de pulmón primario, la supervivencia a los 5 años calculada desde el tiempo del diagnóstico del segundo tumor primario de pulmón fue sólo del 23%. Vainrib⁴⁶ también llegó a la

conclusión de que el intervalo de tiempo entre los diagnósticos del segundo tumor primario era significativamente diferente entre el grupo que tuvo primero el tumor pulmonar y el grupo que tuvo primero el tumor vesical. Ellos encontraron un intervalo de tiempo entre el diagnóstico de un tumor vesical que apareció tras el tumor de pulmón de 4 años, en comparación con el intervalo de tiempo entre el desarrollo de un cáncer de pulmón tras cáncer vesical de 6 años. Debido a la naturaleza agresiva de la mayoría de los tumores de pulmón y las expectativas de baja supervivencia de estos pacientes, es intuitivo que haya un intervalo de tiempo más corto en los pacientes con un cáncer de pulmón previo.

Los datos obtenidos por Christianne et al⁵⁰ concuerdan con lo expuesto anteriormente. En el grupo que primero tuvo el tumor pulmonar y después el tumor vesical, la supervivencia era de 14,5 meses, mientras que si aparecía primero el tumor vesical y después el pulmonar la supervivencia fue de 83 meses. Este hecho hace pensar que sería recomendable aconsejar a los pacientes con cánceres urológicos un seguimiento con una radiografía de tórax o un TAC por lo menos

anualmente y una evaluación de los signos o síntomas que son sugestivos de cáncer de pulmón.

Estos resultados concuerdan totalmente con los de nuestro estudio. Por este motivo, parece lógico que en los pacientes con cáncer de vejiga no músculo infiltrante se haga durante el seguimiento un screening para detectar el cáncer de pulmón en un momento en que sea potencialmente curable.

El-Hakim et al⁵¹ observaron que la incidencia de cáncer de pulmón entre los pacientes con cáncer de vejiga fue del 1,92%, y hubo más hombres que mujeres que desarrollaron ambos tipos de cáncer. El intervalo medio entre los dos cánceres fue de 39,1 meses. Este hecho unido a que ningún paciente murió de cáncer de vejiga, tiene implicaciones a largo plazo, ya que la segunda neoplasia ocurrió después de un largo periodo, y debería ser considerada durante el seguimiento regular de estos pacientes.

En nuestro estudio encontramos que la media de tiempo desde la aparición del tumor de vejiga hasta la aparición del tumor de pulmón es de 51,7 meses (mediana de 37,22 meses), y éste sería, a nuestro criterio, el tiempo durante el que

tendríamos que llevar a cabo los métodos de screening para la detección del cáncer de pulmón después del diagnóstico del cáncer de vejiga. Liu et al⁵² encontraron que entre los pacientes con dos tumores primarios malignos, la media y la mediana del intervalo de tiempo entre el diagnóstico del primer cáncer y el desarrollo del segundo tumor maligno fue significativamente menor cuando la primera neoplasia fue el cáncer de pulmón (media 36,2 meses, mediana 10 meses), en comparación con los pacientes en que el primer cáncer no fue pulmonar (media 69,3 meses, mediana 46 meses). Más de la mitad de los pacientes con cáncer de pulmón desarrollaron el segundo tumor primario en el primer año, después de poco tiempo del diagnóstico del cáncer de pulmón, y sólo unos pocos pacientes (17,6%) desarrollaron el segundo tumor después de 5 años. A la inversa, el cáncer de pulmón como el segundo tumor primario, siguiendo a las neoplasias primarias no pulmonares, en un 40,1% de pacientes se desarrolló después de 5 años en el curso de la enfermedad. Esto se explica porque los pacientes con cáncer de pulmón avanzado probablemente no sobrevivirán suficiente tiempo para desarrollar un segundo tumor primario de vejiga, a menos que el

intervalo sea muy corto. No obstante, los segundos tumores primarios incluyendo el cáncer de vejiga podrían ser detectados también después de un tratamiento exitoso (resección o quimio-radioterapia) del estadio III primario NSCLC⁵³.

El seguimiento oncológico es realizado casi exclusivamente en referencia al aspecto de una recidiva o una metástasis del cáncer primario, pero las enfermedades malignas subsiguientes acaecidas durante el seguimiento no se han considerado habitualmente y rutinariamente relevantes. Nuestros datos demuestran que este concepto de seguimiento necesita ser revisado, ya que el riesgo de desarrollar un cáncer independiente subsiguiente como es el cáncer de pulmón después de padecer un cáncer de vejiga está incrementado considerablemente y un seguimiento definido para un diagnóstico temprano de cánceres independientes subsiguientes tras el cáncer de vejiga primario en vez del seguimiento rígido focalizado sólo en el cáncer urológico primario, podría mejorar la supervivencia.

7. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con cáncer vesical no músculo-infiltrante constituyen un grupo de riesgo para desarrollar un cáncer de pulmón.

2. En nuestro estudio hemos visto que los pacientes con cáncer vesical tienen más riesgo de sufrir durante su seguimiento un cáncer de pulmón comparado con la población general.

3. Asimismo, hemos visto que la supervivencia de los pacientes con cáncer urotelial sólo, es mayor que los que además presentaron cáncer de pulmón.

4. Existiendo un intervalo de tiempo entre el diagnóstico de tumor vesical hasta el diagnóstico

de tumor pulmonar, tiempo en el que estaría indicado realizar una prueba diagnóstica para descartar la presencia de cáncer pulmonar en este grupo de población.

5. Actualmente el screening de cáncer de pulmón no forma parte del protocolo habitual en los pacientes en seguimiento de cáncer vesical.

Propuesta de screening para el cáncer de pulmón en los pacientes con cáncer vesical no músculo infiltrante durante el seguimiento

Actualmente, el screening del cáncer de pulmón no se realiza en los pacientes que han sufrido un tumor vesical no músculo infiltrante. En nuestra muestra, la supervivencia de los pacientes que además del cáncer de vejiga no músculo infiltrante presentaron también cáncer de pulmón está disminuida respecto de los pacientes que sólo presentaron el cáncer de vejiga (32,36 meses versus 138,68 meses). Cabe destacar que el tiempo hasta la aparición del tumor pulmonar en los pacientes con cáncer vesical es menor para aquellos pacientes con un tumor vesical grado III y para los pacientes fumadores y exfumadores, por

lo que teniendo en cuenta todos estos datos, en el grupo de riesgo de nuestra cohorte creemos que el screening del cáncer de pulmón sí se justifica para poder diagnosticarlo en estadios iniciales donde la curación es posible, con objeto de aumentar la supervivencia. Hemos visto que el SIR del cáncer de pulmón en pacientes que han sufrido cáncer vesical es más alto que lo esperado según la literatura, debido a que la incidencia del tumor vesical y del tumor pulmonar es más alta en Cataluña y España que en el resto de Europa, por lo que el screening estaría indicado precisamente en este grupo de población que tiene un riesgo acumulado más alto de tener cáncer de pulmón⁵⁴

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, et al: Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007 18: 581-592
2. López-Abente G et al: La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2005. <http://cne.isciii.es>
3. Burchill SA, Neal De, Lunec J: Frequency of H-Ras mutations in human bladder cancer detected by direct sequencing. *Br J Urol.* 1994 May; 73(5):516-21
4. Czerniak B, Cohen GL, Etkind P, Deitch D et al: Concurrent mutations of coding and regulatory sequences of the H-ras gene in urinary bladder carcinomas. *Hum Pathol* 1992 Nov; 23(11):1199-204
5. Viola MV, Fromowitz F, Oravez S, et al: Ras oncogene p21 expression is increased in premalignant lesions of high grade bladder carcinomas. *J Exp Med* 1985; 161:1213
6. Mellon K, Wright C, Kelly P, et al: Long-term outcome related to epidermal growth factor receptor status in bladder cancer. *J Urol* 1995; 153:919

7. Theodorescu D, Laderoute KR, Guilding KM: Epidermal growth factor receptor-regulated human bladder cancer motility is in part a phosphatidylinositol 3-kinase mediated process. *Cell Growth Diff* 1998; 9:919
8. Ocharocnrat P, Modjitakedi H, Rhys-Evans P, et al: Epidermal growth factor-like ligands differentially up-regulate matrix metalloproteinase 9 in head and neck squamous carcinoma cells. *Cancer Res* 2000; 60:1121
9. Wright C, Mellin K, Johnston , et al: Expression of p53, c-erbB-2 and the epidermal growth factor receptor in transitional cell carcinoma of the human urinary bladder. *Br J Cancer* 1991; 63:967
10. Claude J, Kunze E, Frentzel-Beyme R, et al: Life style and occupational risk factors in cancer of the lower urinary tract. *Am J Epidemiol*, 1986 Oct; 124(4):578-89
11. Burch JD, Rohan TE, Howe GR, et al: Risk of bladder cancer by source and type of tobacco exposure: A case-control study. *Int J Cancer* 1989; 44:622.
12. Augustine A, Heben JR, Kabat GC, et al: Bladder cancer in relation to cigarette smoking. *Cancer Res* 1988; 48:4405
13. Lower GM Jr, Nilsson T, Nelson CE, et al: N-acetyltransferase phenotype and risk

in urinary bladder cancer: Approaches in molecular epidemiology: Preliminary results in Sweden and Denmark. Environ Health Perspect 1979; 29:71

14. Thompson RA, Campbell EW Jr, Kramer HC, et al: Late invasive recurrence despite long-term surveillance for superficial bladder cancer. J Urol 1993; 149:1010

15. Fleshner N, Garland J, Moadel A, et al: Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco associated transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer 1999; 86:2337

16. Piper JM, Tonascia J, Metanoski GM: Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. N Eng J Med 1985; 313:292

17. Locke JL, Hill DE, Walzer Y: Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long-term catheter drainage. J Urol 1985; 133:1034

18. Sharfi AR, EL Sir S, Beleil O. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder. Br J Urol. 1992 Apr; 69(4):369-71

19. Kaidor JM, Day NE, Kittelmann B, et al: Bladder tumors following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer. A case-control study. Int J Cancer 1995; 53:1

20. Cohen SM Garland EM, St. John M, et al: Acrolein initiates rat urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res* 1993; 53:3577
21. Habas MR, Schmahl D: Prevention of urinary bladder tumors in cyclophosphamide-treated rats by additional medication with uroprotectors sodium 2-mercaptoethane sulfonate (Mesna) and disodium 2,2'-dithiobis-ethane sulfonate (Demesne). *Cancer* 1983; 51:606
22. Koss LG, Esperanza MT, Robbins MA: Mapping cancerous and precancerous bladder changes: A study of the urothelium in ten surgically removed bladders. *JAMA* 1974; 227:281
23. Althausen AF, Prout GR Jr, Daly JJ: Noninvasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol* 1976; 116:575
24. Jewett HJ, Strong GH; Infiltrating carcinoma of the bladder: Relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. *J Urol* 1946; 55:366
25. Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson: *Principios de medicina interna*. Vol 1. McGraw-Hill Interamericana 2001

26. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, López-Campos JL, Vigila E y Otero L: Mortalidad por cáncer de pulmón en España. Evolución en 25 años (1980-2005) Arch Bronconeumol. 2008;44(2):70-4
27. Dresler CM, Gritz ER, Smoking, smoking cessation and the oncologist. Lung Cancer. 2001;34(3):315-23. Review.
28. Mathers MJ, Zumbe J, Wyler S, Roth S et al: Is there evidence for a multidisciplinary follow-up after urological cancer? An evaluation of subsequent cancers. World J Urol Feb 2008
29. Kuper H, Boffetta P, Adami HT: Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. J Intern Med 2002; 252: 206-24
30. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, T'Mannetje A et al: Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. In J Cancer 2000; 86:289-94
31. http://seer.cancer.gov/seerstat/508_WebHelp/Standardized_Incidence_Ratio_and_Confidence_Limits.htm
32. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, T'Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P. Cigarette smoking and bladder cancer in

men : a pooled analysis of 11 case-control studies. Int J Cancer 2000; 86:289-94

33. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. J Intern Med 2002;252:206-24

34. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. J Epidemiol Community Health 1978;32:303-13

35. A. Augustine, JR Hebert, GC Kabat, EL Wynder. Bladder cancer in relation to cigarette smoking. Cancer Research August 1988; 48:4405-4408

36. T. Skov, Per Sprogel, G. Engholm C. Frolund. Cancer of the lung and urinary bladder in Denmark, 1943-87: a cohort analysis. Cancer Causes and Control Aug 1991, 2, 365-369

37. E. Salminen, E. Pukkala, L. Teppo. Bladder cancer and the risk of smoking-related cancers during followup. J Urol November 1994; 152: 1420-1423

38. Wynder E, Mushinski M, MH and Spicak JC. Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. Cancer, suppl. 4, 40:1872,1977

39. An G, Ng AY, Meka CS, et al. Cloning and characterization of UROC28, a novel gene

overexpressed in prostate, breast and bladder cancers. *Cancer Res* 2000;60:7014-7020

40. Lane DP. Exploiting the p53 pathway for cancer diagnosis and therapy. *Br J Cancer* 1999; 1:1-5

41. Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs ML. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1998; 147:660-669

42. Ray P, Sharifi R, Ortolano V, Guinan P. Involvement of the genitourinary system in multiple primary malignant neoplasms: a review. *J Clin Oncol* 1983; 1:574-8

43. Bugher JC. The probability of the chance occurrence of multiple malignant neoplasms. *Am J of Cancer* 1934;21:809-824

44. Klipper KF, Hutschenreiter G, Jacobi G, et al. Double urologic tumors: reduced immunocompetence?. *Onkologie* 1979;2:12-17

45. Chandra RK. Graying of the immune system. *JAMA* 1997; 277:1398-1399

46. Vainrib M y I Leibovitch: Urological implications of concurrent bladder and lung Cancer. *IMAJ* vol 9. October 2007

47. Engeland A, Bjorge T, Haldorsen T, Tretli S. Use of multiple primary cancers to indicate associations between smoking and

- cancer incidence: an analysis of 500.000 cancer cases diagnosed in Norway during 1953-93. In J Cancer 1997; 70; 401-7
48. Mydlo JH, Agins JA, Donohoe J, Grob BM. A review of urologic cancer patients with multiple primary malignancies. World J Urol 2001; 19:240-3
49. Ray P, Sharifi R, Ortolano V, Guinan P. Involvement of the genitourinary system in multiple primary malignant neoplasms: a review. Journal of clinical oncology 1983 vol. 1, nº 9 (september)
50. Christianne SJ, Duchateau MD, Marcel PM, Stokkel PhD: Second primary tumors involving non-small cell lung cancer. Chest 2005 abril; 127/4: 1152-58
51. El-Hakim A, Smith AD, Weiss G: Patients with bladder and lung cancer: a long term outcome analysis. BJU International 2004; 93:1225-27
52. Liu YY, Chen YM, Yen SH, et al. Multiple primary malignancies involving lung cancer- clinical characteristics and prognosis. Lung Cancer 2002; 35:189-94
53. Keller SM, Vangel MG, Wagner H et al. Second primary tumors following adjuvant therapy of resected stages II and IIIa non small cell lung cancer. Lung Cancer 2003; 42:79-86

54. Borràs JM, Piñol JL, Izquierdo A, Borràs J .Analysis of cancer incidence, survival and mortality according to the main tumoral localization, 1985-219: lung cancer. Med. Clin. (Barc). 2008 Oct; 131 Suppl 1:53-57

numreg	edat	sexe	tabac	pq	Grau G	d_naix	d_diag	subloc	histisub	graudif	t	d_uc	estat_uc	causmort	trac1
5851	34	H	F	<1	II	19571225	19920129	9	81203	2	1	20081210	V		1
5910	76	H	X		II	19150622	19920228	4	81303	8	1	19921218	M	436	1
5912	69	H	F		1 II	19220501	19920205	9	81303	2	1	19960519	M	1550	3
5925	64	H	X		I	19271213	19920310	9	81303	1	A	20030329	E	C61X	1
5948	78	H	X			19180207	19920325	9	81303	2	A	19961209	E	410	1
5998	83	H	F	>1	II	19100610	19920519	9	81303	2	A	19950602	E	185	1
6056	70	H	E		II	19220114	19920610	9	81303	2	1	20030827	C	C679	1
6086	69	M	N		II	19230218	19920713	9	81303	2	A	19940602	M	4289	1
6089	77	H	X		II	19150207	19920702	4	81303	2	1	20040122	E	F069	1
6101	69	H	F	<1	II	19230615	19920715	9	81303	2	1	20011208	M	J189	1
6106	54	H	X		II	19380408	19920708	9	81303	2	A	19981021	E	1889	1
6112	81	H	X		II	19100801	19920710	9	81303	2	A	20030213	E	I64X	1
6126	85	H	X		II	19070112	19920521	9	81303	2	A	19931009	E	1889	1
6142	43	H	F	<1	II	19490516	19920729	9	81303	2	A	20080606	V		1
6164	71	H	X		II	19200402	19920615	9	81303	2	1	19931219	E	1889	1
6189	55	H	X		II	19370616	19920831	9	81303	2	A	19921023	M	1892	1
6453	68	H	E		1 III	19240617	19920602	9	81203	3	A	20050617	M	C259	1
6488	83	H	X		II	19090819	19920814	9	81203	2	A	19930522	E	1892	1
6506	59	H	E		1 II	19321008	19920917	8	81203	2	A	19981230	E	5539	1
6571	68	H	E	>1	III	19240722	19921023	4	81203	3	1	20020322	M	C67	1
6576	76	H	X		I	19160613	19921028	9	81303	1	A	19960119	E	2502	1
6585	58	H	E	<1	II	19340629	19921103	9	81303	2	1	20021215	E	C34	1
6655	72	H	F		1 II	19200710	19921203	9	81303	2	1	19990419	M	C679	1
6684	54	H	F	<1	III	19380418	19921214	9	81203	3	1	20080729	V		1
6739	67	H	E	<1	II	19250910	19921218	9	81303	2	1	20081001	V		1
6751	70	H	E		II	19220607	19930202	2	81303	2	1	20050409	M	N390	1
6753	60	H	E		II	19320710	19930202	2	80303	2	1	20080206	V		1
6786	67	H	E	<1	I	19250725	19930125	9	81303	1	A	20010623	V		1
6793	71	H	X		II	19210504	19930217	9	81203	2	A	20050322	E	J449	1
6810	77	H	E	<1	II	19151223	19930224	9	81203	2	A	19981024	E	1889	1
6821	61	H	F	<1	II	19311221	19930303	9	81203	2	1	20081204	V		1
6855	80	H	E	>1	II	19120926	19930317	9	81203	8	1	20080518	M		1
6860	73	H	E	<1	II	19200309	19930316	9	81203	2	A	19931116	M	2900	1
6909	94	M	X		I	18981003	19930413	9	80703	1	1	19940102	E	179	1
6912	56	H	F	<1	II	19360717	19930414	9	81203	2	1	20081124	V		1
6958	62	M	X		II	19310510	19930506	9	81303	2	1	20050127	V		1

7053	64	H	E	<1	II	19290329	19930608	9	81303	2	A	19990401	M	C329	1
7057	64	H	E		II	19291111	19930611	9	81303	2	A	20060823	V		1
7109	72	H	E	<1	II	19210129	19930706	9	81303	2	A	19980206	E	9588	1
7152	86	H	X		III	19070905	19930721	9	81203	8	1	19940110	E	1889	1
7199	83	M	N		II	19100422	19930816	9	81203	8	1	19950703	E	1849	1
7210	72	H	E	>1	II	19210326	19930824	9	81203	8	1	19940124	E	2507	1
7213	71	H	X		I	19220114	19930826	9	81303	8	A	20081009	V		1
7247	81	H	N		II	19111210	19930913	9	81203	8	1	19980712	E	1889	1
7302	87	M	N		III	19060403	19931004	9	81203	4	1	19931104	M	1889	7
7315	53	H	F	<1	III	19400101	19931011	9	81303	3	1	19950308	M	1991	1
7342	71	H	E	1	III	19220905	19931020	9	81303	3	A	20020511	M	N39	1
7390	74	H	E		III	19190505	19931103	9	81303	3	1	20001202	E	N12	1
7470	79	H	X		II	19141124	19931110	9	81203	2	1	19950124	M	1889	1
7659	68	H	E		II	19251203	19931213	9	81303	8	1	19960313	M	4371	1
7727	58	M	N		I	19350324	19940112	9	81203	1	1	20081209	V		1
7830	71	H	X		I	19220716	19940214	9	81203	1	A	20011024	E	E11	1
7879	77	H	X		I	19170101	19940225	9	81303	1	1	19940228	M	1889	1
7882	71	M	N		III	19230222	19940308	9	81203	3	1	20070627	V		1
7891	58	H	E		III	19350510	19940308	9	81303	3	A	20081120	V		1
7908	77	H	X		I	19170201	19940310	9	81303	1	A	20001020	V		1
7938	59	H	F	1	II	19350114	19940321	9	81203	2	1	20081010	V		1
7997	82	M	N		I	19110606	19940415	9	81303	1	A	19970613	M	1550	3
8014	68	H	F	1	II	19251208	19940420	9	81303	2	A	19970904	M	1910	1
8143	65	H	N		III	19290415	19940606	9	81303	3	1	20080206	V		1
8313	84	H	N		II	19100312	19940712	9	80103	2	1	19961012	C	1889	1
8319	83	H	X		III	19110601	19940714	9	81203	8	1	19941112	E	1889	7
8377	60	M	N		II	19331215	19931130	9	81203	2	A	19950820	M	1539	1
8413	41	H	F	<1	II	19530410	19940808	9	81303	2	1	20081125	V		1
8431	73	H	E	<1	II	19201006	19940817	9	81203	2	1	20071025	M		1
8462	71	M	F	<1	II	19230818	19940907	9	81203	2	1	20020121	M	I259	1
8488	62	H	E	>1	II	19320101	19940921	9	81303	2	1	19961017	M	1629	1
8524	72	H	E	<1	II	19220426	19941011	9	81303	2	1	19961231	M	1519	1
8640	76	H	E	>1	II	19181101	19941128	9	81203	2	1	19990407	M	N189	1
8681	76	H	E	<1	III	19190101	19941214	9	81303	3	1	19960920	E	1889	1
8779	79	H	X			19150318	19950124	9	81202	8		19950718	M	436	3
8781	78	H	X		II	19160430	19950125	2	81303	2	1	19970822	E	2500	1
8806	78	H	N		I	19160619	19950207	5	81303	1	1	19980930	M	1889	1

8826	69	H	F		II	19250401	19950216	9	81303	2	1	20080401	V		1
8850	79	M	X		III	19151007	19950227	9	81203	3	1	19951228	E	1889	1
8855	60	H	N		II	19340514	19950224	8	81303	2	1	20000902	C	C679	1
8898	70	M	X		II	19250113	19950328	8	81203	2	1	20000605	V		1
8900	85	H	X		II	19090824	19950316	2	81303	2	1	19950518	M	4241	1
8934	74	H	X		II	19210303	19950331	9	81203	2	A	20081124	V		1
8937	65	H	F	<1	II	19290512	19950331	8	81203	2	1	19980801	M	496	1
8958	89	M	X		III	19050613	19950714	2	81203	3	1	19960703	E	4289	1
8985	60	H	F	<1	II	19350304	19951127	9	81303	2	1	19990207	E	J449	1
9010	68	H	E		II	19260820	19950427	9	81303	8	1	20070122	V		1
9032	65	H	F	<1	II	19290811	19950509	0	81303	2	1	20060119	V		1
9037	67	H	E	<1	II	19270805	19950510	9	81303	2	A	20010527	M	J440	1
9085	73	H	E	>1	II	19240907	19950526	9	81203	2	A	20020624	M	C679	1
9097	50	H	F	<1	II	19450213	19950529	9	81203	2	A	20040510	V		1
9101	60	H	N		II	19340617	19950529	9	81203	2	A	20081127	V		1
9112	55	H	X		II	19400222	19950601	8	81203	2	1	20080310	V		1
9165	65	H	X		II	19300508	19950620	8	81303	2	1	19990918	M	J42X	1
9174	63	H	E	>1	II	19300524	19930815	9	81203	2	A	20080327	V		1
9183	70	H	F	<1	II	19241231	19950814	9	81203	2	1	19960120	M	1889	1
9268	50	M	N		II	19450425	19950725	4	81303	2	1	20081202	V		1
9289	83	H	E		1 III	19090517	19920915	9	81203	3	1	19940810	E	185	1
9318	80	M	X		II	19130713	19940208	9	81403	2		19940420	E	413	1
9352	85	M	X		II	19100221	19950808	4	81303	2	1	19950915	E	1889	1
9355	77	H	F		1 II	19171003	19950809	9	81203	2	1	19980325	M	4413	1
9356	87	M	N		II	19080319	19950809	9	81203	2	1	19961015	E	5198	1
9406	74	M	N		III	19210818	19950823	9	81303	3	1	20060504	M		1
9426	74	H	X		III	19210916	19950904	9	81203	3	1	19951009	E	3229	1
9462	55	H	E		III	19400615	19950921	9	81303	3	1	20080916	V		1
9478	60	H	F	>1	II	19341024	19950929	2	81303	2	1	20081023	V		1
9725	67	M	X		II	19280130	19951128	9	80703	2	1	19960430	M	585	2
9786	82	M	N		II	19130715	19951214	9	81303	2	1	20050419	V		1
9803	81	H	F		II	19140417	19951227	9	81203	2	A	20061120	V		1
9820	78	H	X		II	19140607	19920619	9	81203	2	A	19940824	E	1509	1
9831	72	H	E	<1	II	19240609	19960105	9	81203	2	1	20080912	M		1
9839	92	M	N		II	19030503	19960111	9	81303	2	1	19980112	E	4511	1
9946	71	H	F	<1	I	19240715	19960221	9	81303	1	1	19991122	E	1739	1
9993	60	H	F		1 II	19351115	19960306	9	81203	2	1	20081215	V		1

10030	70	H	E		I	19250804	19960318	9	81203	1	A	19970605	E	2500	1	
10043	66	H	N		II	19300222	19960321	3	81303	2	1	20081020	V		1	
10058	61	H	E		II	19340501	19960326	9	81203	2	1	20040103	M	I420	1	
10129	60	H	E	<1	II	19340509	19960129	2	81203	2	1	20081027	V		1	
10131	63	H	F		1	III	19320807	19960416	9	81203	3	1	19960708	M	1889	3
10195	78	H	X		II	19170808	19960514	9	81303	2	A	20040815	M	W849	1	
10213	53	H	F	>1	I	19430103	19960517	9	81303	1	A	20080929	V		1	
10247	75	H	X		II	19210530	19960307	9	81303	2	1	20011009	V		1	
10259	74	H	F		II	19211012	19960530	9	81303	2	1	20030810	V		1	
10308	80	M	N		II	19160616	19960621	9	81203	2	A	19961225	M	585	1	
10329	90	M	N		II	19050905	19960628	9	81303	2	1	19980415	E	410	7	
10330	79	M	N		III	19161105	19960628	9	81303	3	1	19960716	C	7998	7	
10333	74	H	F	1	II	19220705	19960626	9	81203	2	A	20000531	M	C169	1	
10356	75	H	E		II	19210323	19960711	9	81303	2	A	20081007	V		1	
10368	79	H	N		II	19161231	19960716	9	81303	2	A	20010117	E	I50	1	
10400	57	H	E		II	19380810	19960725	9	81303	2	A	20081021	V		1	
10402	61	H	F		II	19350620	19960723	9	81303	2	A	20081215	V		1	
10436	55	H	F		1	III	19410210	19960807	9	81303	3	1	20081120	V		1
10439	71	H	N		II	19251128	19960807	9	81303	2	1	20000331	M	N18	1	
10471	76	M	N		II	19191108	19960805	9	81203	2	A	20000930	E	C67	1	
10500	99	H	E		II	18970928	19960917	9	81303	2	1	19970202	E	797	1	
10507	58	H	F		1	III	19380530	19960919	9	81202	3	1	20080606	V		1
10522	60	H	F	<1	III	19360410	19960925	9	81203	3	1	19971207	E	1889	7	
10571	70	H	E		II	19260327	19961007	9	81203	2	A	20081210	V		1	
10676	72	H	N		II	19240620	19961021	9	81203	2	A	20080718	V		1	
10686	78	H	E		III	19180802	19961023	9	81303	3	1	19990220	E	I10X	1	
10730	73	H	E	>1	II	19221224	19961108	9	81403	2	1	19990919	M	I713	3	
10740	58	H	F	>1	II	19380302	19961112	9	81303	2	1	20081028	V		1	
10781	66	H	E		II	19290620	19951102	9	81203	2	A	20081020	V		1	
10782	76	M	N		II	19200305	19961127	9	81203	2	1	20050208	V		1	
10814	72	H	F	>1	II	19241206	19970117	9	81203	2	1	20011218	E	C97	1	
10821	73	H	N		III	19191222	19921016	9	81203	3	1	19961224	M	1890	1	
10882	70	M	N		II	19261111	19961230	9	81203	2	1	20001023	V		1	
10898	68	H	N		II	19280414	19970109	9	81303	2	A	20081014	V		1	
10915	72	M	N		III	19221109	19970115	9	81303	3	1	20010720	E	I21	1	
10917	69	H	F	<1	II	19271021	19970116	9	81303	2	1	20081210	V		1	
10918	80	M	N		II	19160905	19970102	6	81303	2	1	20051214	E	C679	1	

10924	64	H	X		III	19300214	19950222	9	81203	8	IS	19960111	E	1619	1	
10939	75	M	N		I	19191020	19951130	9	80203	8	A	19960323	E	1749	7	
10942	78	H	X		III	19100620	19951018	9	81303	3	A	20000605	E	I50	7	
10949	85	M	N		II	19110721	19970122	9	81303	2	A	20020625	E	J98	7	
10973	58	H	F		III	19380328	19970129	0	81203	3	A	19990127	V		1	
10974	74	H	F	<1	I	19221008	19970129	9	80503	1	A	19971206	M	1629	7	
10980	71	H	F	<1	III	19250101	19970130	9	81303	3	1	20010525	M	C679	1	
11047	78	H	E	<1	II	19190713	19970224	3	81203	2	1	20070717	V		1	
11068	78	H	E	<1	III	19190222	19970303	0	81203	3	1	20081027	V		1	
11140	55	H	F	>1	III	19420401	19970401	0	81203	3	1	20080615	C		1	
11277	60	H	X		II	19370210	19970526	9	81203	2	A	20030226	E	C349	1	
11293	65	H	E	1	II	19320530	19970530	2	81203	2	A	20080514	V		1	
11349	67	H	E		II	19290918	19970617	1	81203	2	1	20081215	V		1	
11359	54	H	F	>1	II	19430413	19970618	1	81203	2	A	20081113	V		1	
11376	66	H	E		II	19310201	19970626	1	81303	2	A	20080211	V		1	
11385	77	M	N		II	19191020	19970626	1	81303	2	A	20060206	V		1	
11389	65	H	E		II	19320404	19970630	1	81303	2	A	20080605	V		1	
11395	77	H	E	>1	II	19191110	19970612	6	81303	2	A	20000810	E	C22	1	
11410	68	H	F	>1	II	19290228	19970704	1	81303	2	A	20081203	V		1	
11434	50	H	F		1	III	19470402	19970714	2	81303	3	A	20081121	V		1
11438	50	H	E		III	19470309	19970716	3	81303	3	A	20080522	V		1	
11497	71	H	F	<1	II	19260120	19970805	6	81303	8	1	20081104	V		1	
11516	68	H	E	<1	II	19281206	19970818	1	81303	2	A	20080129	V		1	
11567	54	M	N		II	19430319	19970919	9	81303	2	A	20070110	V		1	
11637	76	H	F	<1	II	19210813	19971016	2	81303	2	1	20061214	V		1	
11686	63	H	F		1	II	19340101	19971024	9	81203	2	A	19980921	V		1
11705	66	H	F	<1	II	19300606	19971030	6	81303	2	A	20030415	E	A430	1	
11726	71	H	E		III	19260311	19971104	3	81203	3	1	20071130	V		1	
11735	60	H	F	<1	III	19370624	19971107	1	81203	3	1	20080918	V		1	
11769	66	H	E		II	19310815	19971112	2	81303	2	A	20040920	C	C169	1	
11786	74	H	F	<1	III	19230812	19971118	9	81203	3	1	20070817	M		1	
11849	72	H	F		II	19250617	19971127	9	80103	2	1	19981220	E	4370	1	
11967	72	H	E		II	19250831	19980102	9	81303	2	A	20060308	V		1	
11978	74	H	N		II	19240109	19980109	1	81303	2	A	20081211	V		1	
11981	74	H	F	<1	II	19230820	19980109	1	81303	2	A	20040419	M	C845	1	
12003	54	H	F	>1	II	19430331	19980119	3	81303	2	1	20081114	V		1	
12049	65	M	E	<1	II	19321125	19980127	2	81303	2	A	20071204	V		1	

12065	50	H	F	1	II	19470928	19980209	0	81303	2	A	20081204	V		1
12096	88	M	N		III	19090528	19980223	9	81203	3	A	19990308	E	C64X	1
12105	74	H	E	1	I	19231112	19980227	9	81203	8	1	20050307	M	I312	3
12130	73	M	N		II	19240805	19980303	0	81303	2	A	20081105	V		1
12158	88	M	N		III	19091112	19980313	9	81303	3	1	20060827	V		1
12308	56	H	F	>1	II	19410731	19980504	3	81303	2	A	20011006	M	G122	1
12389	58	H	E	1	III	19400321	19980514	0	81303	3	A	20050822	V		1
12403	72	H	E	<1	II	19250814	19980605	9	81303	2	1	19990131	M	I48X	1
12435	76	H	N		III	19210730	19980618	2	81203	3	A	19990120	M	C439	7
12439	80	H	E	<1	III	19180613	19930917	9	81203	3	A	19991223	M	C679	1
12456	73	M	N		II	19240919	19980626	0	81303	2	A	20081210	V		1
12476	55	H	F	<1	II	19430328	19980702	9	81303	2	A	20030709	M	C349	1
12478	89	M	N		III	19080913	19980706	9	81303	3	1	19980818	E	5621	7
12503	68	H	F	>1	II	19291105	19980713	2	81303	2	A	20000926	V		1
12533	55	H	F	1	II	19430131	19980717	4	81303	2	A	20080930	V		1
12545	73	M	X		II	19241104	19980722	2	81303	2	A	20081013	V		1
12641	66	H	E	<1	II	19320112	19980820	9	81303	2	A	20020117	M	I219	1
12673	85	M	X		II	19130226	19980901	9	81203	2	A	20010507	V		1
12709	57	H	F	>1	III	19410523	19980921	2	81203	3	1	20020301	E	X70	1
12714	72	H	E	1	III	19260103	19980922	4	81203	3	1	20030506	M	C80X	1
12717	84	H	X		III	19140207	19980925	9	81203	3	1	20020130	E	I25	1
12744	71	H	F	1	III	19270530	19981008	5	81303	3	A	20070309	V		1
12763	75	H	E		I	19230417	19981019	3	81203	1	A	20051220	E	C679	1
12772	73	H	E		II	19250223	19981022	2	81303	2	A	20081113	V		1
12786	44	H	F	>1	III	19540530	19981023	9	81303	3	1	20081028	V		1
12816	74	H	E	<1	III	19240921	19981105	9	81202	3	1	20050821	E	C221	1
12841	73	H	F	>1	II	19241208	19981110	4	81303	2	1	20010913	M		1
12849	62	M	N		II	19360925	19981111	9	81303	2	A	20081015	V		1
12853	65	H	E		II	19331202	19981116	2	81303	2	A	20081201	V		1
12885	82	H	E	>1	II	19160316	19981201	2	81203	2	1	20040927	M	I248	1
12892	50	H	F	<1	II	19481006	19981127	9	81303	2	A	20080516	V		1
12905	73	H	F	1	III	19250723	19981209	2	81203	3	1	20031128	M	N390	1
12927	69	H	E		II	19291208	19981215	2	81203	2	A	20081205	V		1
12951	83	M	N		III	19150922	19951013	9	80203	3	1	19990217	E	C679	1
12954	76	H	N		II	19221028	19980415	9	81203	2	A	20041102	E	C61X	1
12978	54	M	X		II	19441217	19981217	2	81203	2	A	20080218	V		1
13032	44	M	F	<1	III	19540807	19990129	9	81203	3	1	20080710	V		1

13045	67	H	E	>1	III	19291215	19980126	6	81203	3	1	20081127	V		1
13046	75	H	N		III	19230327	19970821	1	81203	8	1	19971102	M	1539	7
13051	67	H	F	<1	II	19320402	19990204	9	81203	2	A	20080304	V		1
13053	69	H	E		II	19290819	19971006	2	81303	2	A	20000406	V		1
13085	76	H	E	>1	I	19221125	19990210	9	81203	1	A	20081113	V		1
13091	75	H	E	<1	II	19191118	19940722	9	81203	2	1	19990616	E	C97X	1
13105	67	H	N		II	19310414	19990222	9	81203	2	A	20030811	C	C679	1
13107	76	H	E		III	19220613	19990222	9	81203	3	1	19990917	M	I252	1
13144	73	H	E		II	19250325	19920615	9	81303	2	A	20040729	E	G309	1
13161	62	H	E	>1	II	19370808	19980429	9	81303	2	A	20080710	V		1
13201	71	H	E	1	II	19270725	19990317	9	81203	2	A	19990428	V		1
13247	70	H	F	>1	III	19250319	19990401	8	81203	3	1	20010919	E	C25	1
13291	71	H	F	>1	II	19380114	19990419	9	81203	2	A	20000219	M	C679	1
13306	66	H	F	1	II	19321120	19990422	9	81303	2	A	20080919	V		1
13320	77	H	E		II	19211024	19990427	9	81303	2	A	20031220	E	C259	1
13397	76	H	E	>1	I	19221006	19990514	9	81203	1	A	20080722	V		1
13398	75	H	X		I	19240313	19990513	9	81203	1	A	20050706	V		1
13421	68	H	F	<1	III	19300809	19990521	9	81203	3	1	20000913	E	J44	1
13528	60	H	X		II	19380708	19990621	9	81303	2	A	20030929	V		1
13534	62	H	F	>1	III	19361229	19990622	9	81203	3	A	20081204	V		3
13541	66	M	N		III	19320303	19990622	9	81303	3	A	20081103	V		1
13547	70	H	E		II	19280911	19990615	9	81303	2	1	20081213	V		1
13593	48	H	F	<1	II	19500602	19990701	9	81303	2	A	20081110	V		1
13664	71	H	F	<1	II	19270416	19990720	9	81303	2	A	20081103	M		1
13700	80	H	E	<1	III	19190101	19990806	9	81203	3	A	20000801	E	B90	1
13710	70	H	E	>1	II	19280421	19990714	9	81303	2	1	20080630	V		1
13745	63	H	X		II	19350301	19990825	9	81303	2	A	20081014	V		1
13750	56	H	N		I	19420904	19990826	9	81303	1	A	20081003	V		1
13752	56	H	F	1	II	19420725	19971015	0	81203	2	1	20040727	V		9
13753	81	H	E	<1	III	19180208	19990831	9	81203	3	A	20000419	M	I259	1
13779	72	H	E	<1	II	19261112	19990915	8	81303	2	A	20041025	V		1
13801	82	M	X		II	19170118	19990927	9	81303	2	A	20021005	E	C67	1
13817	77	H	N		II	19220101	19990928	9	81303	2	1	20081104	V		1
13875	74	H	E		II	19240619	19991021	9	81203	2	1	20000921	E	X59	1
13876	72	M	E	<1	III	19260730	19991022	9	81203	3	1	20080220	V		1
13883	76	M	N		I	19220708	19991022	8	81203	1	A	20040618	M	J440	1
13939	51	H	F		1 II	19470507	19991115	9	81203	2	A	20081127	V		1

13963	75	H	E		III	19230522	19991122	9	81203	3	1	20081201	V		1
14031	65	H	F	>1	II	19340419	19991110	9	81303	2	A	20080310	V		1
14096	63	H	F		I	19350318	19991228	9	81203	1	1	20011212	M	C80X	1
14097	79	H	E	>1	II	19190610	19991228	9	81203	2	A	20070306	C		1
14185	79	H	N		III	19200906	20000131	9	81303	3	1	20070712	M		1
14207	65	M	N		III	19350211	20000203	9	81303	3	A	20081112	V		1
14223	76	H	E		III	19201223	19980813	4	81203	3	1	20040724	E	C61X	1
14295	71	H	E	>1	III	19280905	20000225	9	81203	3	1	20080304	V		1
14377	66	H	F		I	19340413	20000308	9	81203	1	A	20080916	V		1
14423	74	H	F	<1	I	19250714	20000323	9	81203	1	1	20081215	V		1
14450	69	H	F	<1	I	19301213	20000329	9	81303	1	A	20020629	M	C34	1
14519	74	H	E	>1	III	19260303	20000410	9	81203	3	A	20050430	E	I501	1
14592	72	H	F		III	19260822	19980623	9	81203	3	A	20030319	C	C349	1
14601	90	M	N		II	19100204	20000417	9	81303	2	A	20040226	M	J440	1
14623	75	H	E		II	19240907	20000425	9	81203	2	A	20050210	E	C64	1
14624	76	H	F		III	19230723	20000425	9	81203	3	A	20060503	V		1
14643	76	M	N		III	19230603	20000503	9	81203	3	1	20010524	M	C65	1
14654	59	H	F	>1	II	19400531	20000505	9	81303	2	A	20080519	V		1
14674	72	M	F	<1	II	19270522	20000515	9	81303	2	A	20081024	V		1
14679	70	H	F	1	III	19290904	20000515	9	81203	3	1	20080121	C		1
14700	46	M	F		II	19530802	20000523	9	81303	2	A	20070403	V		1
14718	77	H	E		III	19201223	19980303	9	81303	3	A	20081103	V		1
14791	73	H	E	1	II	19260512	20000619	9	81303	2	A	20020716	V		1
14836	63	H	F		II	19360329	19990908	9	81303	2	A	20031211	V		1
14928	80	H	E	<1	III	19190630	20000706	9	81303	3	A	20081115	V		1
14935	87	H	F		II	19111111	19990908	9	81303	2	A	20060220	C		1
14942	62	H	E	>1	II	19371214	20000711	9	81203	2	1	20030617	M	C495	1
14959	76	H	E		II	19240331	20000713	9	81303	2	A	20010325	E	J44	1
14974	54	H	F	>1	I	19450519	19991220	9	81303	1	1	20080801	V		1
15016	54	H	N		III	19460417	20000804	9	81203	3	1	20081020	V		1
15067	53	H	F	>1	I	19460825	20000529	9	81202	1	1	20081003	V		1
15093	76	H	E	1	I	19290313	20000830	9	81303	1	1	20081017	V		1
15119	86	H	E	<1	II	19140527	20000912	9	81303	2	1	20030408	M	J690	1
15142	76	H	E	<1	I	19230615	20000922	9	81203	8	A	20081015	V		1
15179	68	H	F	<1	II	19320614	20001006	9	81303	2	A	20040401	M	I110	1
15210	76	H	N		I	19240611	20001019	9	81303	1	1	20080118	V		1
15224	50	H	F	1	I	19490324	20001025	9	81203	1	A	20081124	V		1

15233	69	H	E	>1	III	19301201	20001027	9	81203	3	1	20081127	V		1
15243	73	H	F	1	I	19260720	20001030	9	81203	1	A	20030208	M	C349	1
15263	84	H	E	<1	III	19151207	20001106	9	81203	3	1	20020210	V		1
15285	67	H	F	>1	III	19320908	20001114	9	81203	3	1	20031111	C	C349	1
15374	88	H	E	>1	III	19111224	20001218	9	81203	3	1	20030605	E	F03X	1
15439	75	H	E	>1	II	19260316	20010111	9	81203	2	A	20011205	E	C22	1
15493	75	H	F	>1	II	19251020	20010130	9	81203	2	A	20080603	V		1
15591	59	H	N			19341015	19940715	9	80003	8		20020916	E	I25	1
15659	66	M	N		III	19340805	20010302	9	81203	3	1	20080122	M		1
15687	43	H	F	1	II	19581127	20010312	9	81303	2	1	20010711	V		1
15697	77	H	E		III	19231015	20010223	9	81303	3	A	20060316	V		1
15700	60	H	F	>1	II	19400609	20010228	9	81303	2	A	20070503	V		1
15769	55	H	X		II	19441203	19990707	9	81203	2	A	20081127	V		1
15793	68	H	E		II	19301027	19981201	9	81303	2	A	20050919	V		1
15827	75	H	F		1	19250424	20001121	9	81303	2	1	20081201	V		1
15829	69	H	F	>1	I	19310719	20000928	3	81303	1	A	20081125	V		1
15832	79	H	E		III	19210715	20000627	9	81203	3	1	20021016	M	C67	1
15909	66	H	E	>1	II	19341128	20001218	9	81303	2	A	20040729	E	C679	1
15941	82	H	E	>1	II	19181202	20010503	9	81303	2	A	20061222	M		1
15956	80	H	E		II	19200924	20010508	9	81303	2	A	20070920	V		1
15960	77	H	E		II	19230914	20010508	9	81303	2	A	20070329	V		1
16012	64	H	E		III	19360814	20020424	9	81303	3	A	20020410	V		1
16038	56	H	E		1	19440729	20010522	9	81303	1	A	20080609	V		1
16055	75	H	N		III	19240930	19990915	9	81203	3	1	20040913	V		1
16083	72	H	F		1	19281209	20010529	9	81303	2	A	20030825	E	C349	1
16155	70	H	E	>1	III	19320403	20010611	9	81203	3	1	20081215	V		1
16175	86	H	F	<1	II	19140606	20010619	9	81203	2	1	20080617	V		1
16176	60	H	F	>1	III	19400409	20010619	9	81203	3	1	20040629	V		1
16180	57	H	E	>1	I	19360225	19930615	9	80003	1	A	20080729	V		1
16243	75	H	E	>1	III	19251102	20010629	9	81203	3	1	20031210	V		1
16263	65	H	E		II	19360330	19920615	9	81203	2	A	20080716	V		1
16339	61	H	F	>1	II	19390301	20010718	9	81203	2	A	20070222	V		1
16347	70	H	E		I	19261211	19961015	9	81203	1	A	20050420	V		1
16380	63	H	F	<1	II	19370820	20010725	9	81303	2	A	20080801	V		1
16403	76	H	F	<1	I	19240820	20010803	9	81303	1	A	20071218	V		1
16418	79	H	F	>1	II	19210720	20010802	9	81303	2	A	20070119	V		1
16453	60	H	F	>1	I	19410118	20010822	9	81303	1	A	20081128	V		1

16454	76	H	F		II	19241215	20010823	9	81203	2	1	20021223	E	K70	1
16457	77	H	F	1	I	19230930	20010823	9	81203	1	A	20081209	V		1
16474	89	H	N		I	19110323	20010828	9	81203	1	A	20050507	E	E119	1
16947	73	M	N		III	19230322	19931008	9	81303	3	A	19991027	M	C679	1
17071	48	H	E		II	19480324	19970218	9	81203	2	1	20081006	V		1
19049	72	H	E		II	19280312	20011002	9	81203	2	A	20060706	V		1
19063	79	M	N		II	19210725	19970615	9	81203	2	A	20011030	C	C679	1
19068	74	H	E	<1	II	19260718	20011005	9	81303	2	1	20070312	V		1
19089	69	H	X		II	19320424	20011010	6	81303	2	1	20021130	E	C61	1
19152	67	H	F	<1	I	19331008	20011024	9	81303	1	1	20081209	V		1
19182	76	M	N		III	19250314	20011105	9	81203	3	1	20081114	V		1
19207	62	H	F	<1	III	19380718	20011030	9	81303	3	A	20050408	M	C349	1
19222	44	H	E	>1	I	19560623	20011115	9	81303	1	A	20081111	V		1
19233	55	H	F	1	I	19451024	20011114	9	81303	1	1	20080311	V		1
19255	66	H	E	>1	II	19341223	20011121	9	81303	2	A	20080910	V		1
19262	66	M	N		III	19340214	20011123	9	81203	3	1	20080707	V		1
19265	64	H	E	>1	III	19360605	20010523	9	81203	3	1	20050111	M	J189	1
19270	67	H	F		III	19331227	20011127	9	81203	3	A	20081210	V		1
19271	82	H	E		III	19180713	20011127	9	81203	3	1	20030217	M	C679	1
19291	75	H	E		III	19250815	20011203	9	80103	3	1	20030108	M	C66X	1
19340	52	H	E	>1	III	19480825	20011218	9	81203	3	1	20050517	M	C679	1
19467	48	M	F		I	19541018	20020110	9	81303	1	A	20081111	V		1
19600	78	H	E		II	19240105	20020212	9	81203	2	1	20080801	V		1
19679	88	H	E		I	19131024	20020226	9	81203	1	A	20070718	M		1
19710	71	H	F	<1	II	19301015	19990818	9	81303	2	A	20080701	V		1
19736	68	H	F	>1	II	19340106	20010130	9	81203	2	A	20010513	E	C349	1
19802	73	M	F	>1	I	19280620	20020314	9	81303	1	A	20080704	V		1
19840	72	H	E		III	19301213	20020315	9	81203	3	A	20080715	V		1
19891	77	H	F	<1	II	19240516	20020328	9	81203	2	A	20081020	V		1
19897	73	H	E	>1	I	19281221	20020402	9	81203	1	A	20081010	V		1
19903	57	H	F		II	19450408	20020409	9	81203	2	1	20081117	V		1
19942	80	M	X		I	19210619	20020416	9	81203	1	A	20040107	E	C679	1
19969	68	H	F		I	19330312	20020422	9	81203	1	A	20081110	V		1
19971	81	H	E	<1	II	19200423	20020423	9	81203	2	A	20081105	V		1
19976	54	H	E		III	19470702	20020424	9	81203	3	A	20041003	M	I639	1
20057	72	H	E		I	19290817	20000412	8	81203	8	A	20061027	M		1
20075	77	H	E	<1	II	19241013	20020429	9	81203	2	A	20081021	V		1

20082	69	H	E	>1	III	19330106	20020425	9	81303	3	A	20081211	V		1
20174	66	H	F	1	II	19350716	20020515	9	81303	2	1	20081001	V		1
20202	69	H	E		I	19320308	20020527	9	81203	1	A	20081113	V		1
20203	75	H	E	<1	II	19260506	20020527	2	81203	2	1	20081118	V		1
20217	55	H	F		I	19461202	20020528	9	81303	1	A	20081004	V		1
20271	61	H	F	1	I	19410716	20020607	9	81303	1	A	20030407	V		1
20317	90	M	N		I	19110503	20020701	9	81203	1	A	20050128	M	C760	1
20347	68	H	E	>1	II	19340301	20020708	9	81203	2	1	20081215	V		1
20355	55	H	F	>1	I	19470219	20020709	9	81303	1	A	20070707	V		1
20366	64	H	E		II	19380417	20020712	8	81303	2	A	20081121	V		1
20369	76	H	E		III	19260522	20020712	9	81203	3	A	20070212	M		1
20388	77	M	N		II	19240312	20020718	9	81203	2	A	20050210	V		1
20455	74	H	E	<1	I	19280420	20020805	8	81303	1	A	20040929	M	C349	1
20515	51	M	F	>1	II	19501226	20020821	9	81203	2	1	20080707	V		1
20519	84	H	E		III	19180106	20020826	9	81203	3	A	20050214	M	J189	1
20556	77	H	N		II	19250323	20020905	9	81203	2	1	20050820	E	E116	1
20597	78	H	N		II	19240205	19980714	9	81303	8	A	20060220	M		1
20611	71	H	E	>1	II	19300919	20020927	9	81303	2	A	20081204	V		1
20676	82	H	E		II	19191217	20021015	9	81203	2	A	20081103	V		1
20694	69	H	E		II	19321006	20021017	9	81203	2	A	20081104	V		1
20722	81	H	E		II	19200619	20021023	9	81203	2	1	20051125	M	C679	1
20755	60	H	E	>1	II	19410715	20021031	9	81203	2	A	20081212	V		1
20764	83	H	F		I	19180621	20021104	9	81203	1	A	20041220	V		1
20792	79	H	E	<1	I	19220904	20021107	8	81203	1	A	20081110	V		1
20800	53	H	F	>1	I	19480306	20021114	9	81203	1	A	20081210	V		1
20842	55	H	F		II	19460703	20021127	9	81203	2	A	20080909	V		1
20882	51	H	F	1	II	19500728	20021205	9	81203	2	A	20080711	V		1
20920	74	M	N		II	19270924	20021216	9	81203	2	1	20081016	V		1
20951	56	H	F	<1	I	19450318	20021223	9	81203	1	A	20081125	V		1
20968	66	H	E		II	19350218	20021230	9	81203	1	1	20081020	V		1
21052	79	H	E	>1	III	19230718	20010827	9	81203	3	A	20031128	C	C349	1
21063	79	M	N		III	19230224	20030114	9	81203	3	A	20081215	V		1
21130	67	M	N		I	19350414	20020602	9	81203	1	A	20081215	V		1
21135	62	H	F		III	19401129	20010115	3	81203	3	1	20030116	E	C679	1
21136	58	H	E	<1	I	19440220	20010822	9	81203	1	A	20080917	V		1
21187	54	H	F	<1	III	19450314	20030122	9	81203	3	A	20080603	V		1
21216	65	H	E		II	19380101	20030127	9	81203	2	A	20080225	V		1

21268	75	M	F		II	19271226	20030205	9	81203	2	A	20081104	V		1
21312	75	H	E	>1	III	19281113	20030212	9	81203	3	1	20070724	V		1
21319	69	M	N		III	19340427	20030212	9	81203	3	A	20081010	V		1
21405	72	H	E		II	19301113	20030225	9	81203	2	1	20050423	E	C64	1
21406	87	M	N		II	19150908	20030225	9	81203	2	A	20070112	V		1
21447	61	M	N		I	19410721	20030304	2	81203	1	A	20081211	V		1
21450	80	M	N		III	19221003	20030306	9	81203	3	1	20040221	M	C679	1
21489	60	H	F	>1	III	19430208	20030312	9	81203	3	1	20081210	V		1
21490	53	M	F	<1	III	19500220	20030312	9	81203	3	1	20081128	V		1
21493	80	H	F		II	19231022	20030312	9	81203	2	A	20080317	V		1
21531	75	M	N		I	19271217	20030320	9	81203	8	A	20040930	V		1
21556	68	H	E		II	19341124	20030328	9	81203	2	A	20030916	V		1
21574	74	H	F	>1	I	19280603	20030331	8	81203	1	A	20080428	V		1
21621	76	H	F	<1	I	19270222	20030409	9	81203	8	A	20081209	V		1
21622	74	H	F		III	19290716	20030409	2	81203	3	1	20080722	V		1
21654	90	H	E	>1	II	19120412	20030415	9	81203	2	A	20071123	V		1
21655	70	H	E		I	19321020	20030415	9	81203	1	A	20080729	V		1
21671	63	H	F	1	I	19400121	20030417	9	81203	1	A	20080729	V		1
21701	72	H	E		II	19300831	20030430	9	81203	2	A	20081028	V		1
21702	53	H	F		I	19491008	20030430	2	81203	1	A	20080916	V		1
21766	65	H	E	>1	III	19370721	20021217	9	81203	3	1	20081022	V		1
21813	76	H	E		III	19270206	20010615	9	81203	3	A	20070525	V		1
21856	70	H	E		II	19320828	20030606	9	81303	8	A	20050607	E	I718	1
21874	86	M	N		III	19170207	20020131	9	81303	3	1	20081127	V		1
21920	65	H	F	>1	III	19371026	20030619	9	81203	3	1	20081107	V		1
21937	69	H	F		III	19331106	20030623	9	81303	3	1	20031210	V		1
21938	67	H	E	>1	III	19350221	20030623	9	81303	3	1	20070114	M		1
21971	85	H	E		I	19170816	20030702	9	81303	1	A	20051002	M	I219	1
22045	60	M	N		II	19431020	20030710	2	81203	2	A	20050114	M	B182	1
22056	66	H	F	<1	I	19360203	20030714	9	81303	1	A	20081029	V		1
22068	56	H	F	<1	I	19460306	20030715	9	81203	8	A	20071115	V		1
22073	57	H	F	<1	I	19451119	20030716	2	81203	1	A	20070129	V		1
22225	60	H	F	<1	III	19420414	20030826	9	81203	8	A	20080904	V		1
22247	80	H	E		I	19220430	19980615	9	81203	1	A	20070925	V		1
22424	74	H	E	1	II	19280816	20031023	9	81203	2	A	20040919	M	C679	1
22426	43	H	F	>1	I	19590414	20031027	2	81203	1	A	20080627	V		1
22451	78	H	F	<1	III	19240619	20031023	9	81203	3	A	20080428	V		1

22481	57	H	E	>1	I	19451217	20031107	9	81203	1	A	20080715	V		1
22499	81	H	E	>1	II	19221120	20031111	9	81203	2	A	20081212	V		1
22579	53	H	E		II	19490208	20031201	9	81203	8	A	20061030	M		7
22600	80	H	F		1 III	19230130	20031203	9	81203	8	A	20080605	V		1
22702	74	H	E		III	19280421	20031230	9	81203	3	A	20081119	V		1
22722	82	H	F	<1	II	19220708	20040108	3	81203	2	A	20051104	V		1
22779	84	M	N		III	19190529	20031030	9	81203	3	1	20030409	M	I678	8
22783	79	H	F	>1	I	19240328	20040126	3	81203	1	A	20060130	V		1
22800	52	H	E	>1	II	19510704	20040129	2	81203	2	A	20081003	V		1
22840	89	H	E		I	19150512	20040209	9	81403	1	1	20041119	E	N19X	1
22940	79	H	E	>1	III	19240413	19960615	9	80003	3	1	20040208	E	C679	1
22951	71	M	E		I	19320813	20040302	2	81203	1	A	20081125	V		1
22970	80	M	N		III	19240124	20040305	3	81203	3	A	20070727	V		1
22982	60	H	N		III	19440112	20031016	0	81203	3	A	20080620	V		1
23028	77	H	E		III	19270804	20040317	0	81203	3	1	20070417	M		1
23039	68	M	N		II	19350628	20040315	3	81203	2	A	20070723	V		1
23049	56	H	F	>1	III	19470819	20040318	6	81203	3	A	20081210	V		1
23083	48	H	F	>1	II	19550406	20040324	9	81203	2	A	20080331	V		1
23086	71	H	F	<1	II	19321230	20040324	9	81203	2	A	20060327	M		1
23094	59	H	F	<1	II	19440611	20040325	4	81203	2	A	20080922	V		1
23120	78	H	E		II	19250716	20040330	4	81203	2	A	20081013	V		1
23143	84	H	E	<1	III	19190828	20040405	9	81203	3	1	20070604	M		1
23150	78	H	E	<1	I	19251129	20040405	2	81203	1	A	20081204	V		1
23171	83	H	E		I	19210504	20040408	2	81203	1	A	20050718	E	I509	1
23317	86	H	X		III	19180403	20021108	9	81203	3	1	20040115	M		2
23358	80	H	E		1 II	19231118	20040521	2	81203	2	A	20081201	V		1
23378	70	H	X		I	19340112	20040526	9	81203	1	A	20061005	V		1
23513	62	H	F		I	19410805	20040621	0	81203	1	A	20080228	V		1
23549	76	H	F		III	19270730	20040705	6	81203	3	A	20070130	V		1
23560	85	H	E	>1	II	19190115	20040630	9	81303	2	A	20081215	V		1
23573	45	H	F	>1	III	19580523	20040615	2	81203	3	A	20080203	C		1
23581	69	H	E		II	19340801	20020515	4	81203	2	A	20040706	V		1
23607	61	H	F	>1	II	19430204	20040709	2	81203	2	1	20080715	V		1
23623	80	H	N		III	19240824	20040225	6	81203	3	A	20080714	V		1
23653	78	H	E		I	19250419	20040721	9	81402	1	IS	20081118	V		1
23655	77	H	F		III	19260527	20040721	4	81203	3	1	20081110	V		1
23712	49	H	F		1 II	19540625	20040803	0	81303	2	A	20081105	V		1

23757	71	H	F	>1	I	19330117	20040812	0	81203	1	A	20080910	V		1
23794	65	H	E	<1	III	19290607	19940426	9	81303	3	1	19941031	M	1629	7
23807	72	H	E	>1	II	19320126	20040520	9	81203	2	A	20081114	V		1
23822	82	H	E	<1	II	19200325	20020307	2	81303	2	A	20040115	M	J441	1
23824	78	H	E	>1	III	19230411	20010605	2	81303	3	A	20081007	V		1
23853	83	H	E		II	19180225	20011205	2	81303	2	1	20071117	M		1
23869	77	H	F	<1	III	19240130	20010529	2	81203	3	1	20070213	M		1
23876	74	M	N		II	19261210	20010820	2	81203	2	1	20030710	M	X449	1
23904	77	H	N		II	19260726	20040904	2	81303	2	A	20080714	V		1
24090	73	H	E	>1	II	19310815	19930315	9	81203	2	1	20031215	M	C689	1
24092	79	H	E		II	19240927	20020615	9	81203	2	1	20040220	E	C679	1
24102	82	H	N		I	19211205	20040401	2	81203	1	A	20040913	V		1
24121	73	H	N		I	19380212	20040908	2	81303	1	A	20081211	V		1
24220	60	H	F	>1	II	19430514	20041001	6	81203	2	A	20070921	V		1
24231	81	H	E		III	19220923	20041001	9	81203	3	1	20080529	M		1
24241	70	H	F	>1	I	19331220	20041007	6	81203	1	A	20081124	V		1
24250	91	H	N		II	19130627	20020121	9	81203	2	A	20070724	M		1
24282	70	H	E		III	19330612	20041010	1	81203	3	1	20070626	C		1
24283	70	H	E		II	19331009	20041008	5	81203	2	A	20081126	V		1
24285	74	H	X		II	19290424	20040407	4	81203	2	A	20060427	V		1
24361	60	H	F	>1	III	19430220	20041019	6	81203	3	1	20081113	V		3
24390	64	H	E		III	19391009	20041025	2	81203	3	A	20081118	V		1
24414	73	H	N		II	19310902	20040806	6	81303	2	A	20080611	V		1
24442	57	H	E		II	19470627	20041108	4	81203	2	A	20081211	V		1
24454	50	H	F	1	II	19540704	20041110	6	81203	2	A	20080609	V		1
24488	63	H	F	1	II	19401111	20041118	9	81203	2	A	20081210	V		1
24594	85	H	E		III	19180324	20041214	9	81203	3	A	20081215	V		1
24647	57	H	F		III	19461013	20030416	9	81203	3	A	20051005	V		1
24665	70	H	E		II	19331109	19990610	9	81203	2	A	20081113	V		1
24799	75	H	E	>1	III	19290518	20050203	9	81203	3	A	20081125	V		1
24801	74	H	E		II	19301226	20050204	2	81203	2	A	20080611	V		1
24810	65	H	E	<1	II	19400105	20050208	2	81303	2	A	20081113	V		1
24886	59	H	F		II	19460122	20050218	2	81203	2	A	20070405	V		1
24893	83	H	E	<1	III	19210429	20011015	9	81203	3	1	20081110	V		1
24966	77	H	E		I	19270818	20050314	3	81303	1	A	20060909	M		1
24985	87	H	N		I	19171111	20050315	9	81303	1	A	20080627	V		1
24987	71	H	X		III	19330622	20040615	9	81203	3	1	20050726	M	C80	9

25002	69	H	E		III	19351220	20050321	4	81203	3	A	20081203	V	1
25088	80	M	N		III	19241228	20050411	4	81203	3	1	20081118	V	1
25189	61	H	F	<1	I	19430429	20050421	2	81203	1	A	20081023	V	1
25271	72	H	F	>1		19330319	20040617	0	80103	8	A	20081101	V	1
25325	79	H	X		III	19251012	20050425	2	81203	3	A	20051123	M	1
25339	64	H	E		II	19400501	20030625	9	81203	2	A	20080617	V	1
25354	76	H	E	>1	II	19281105	20050502	0	81203	2	A	20081204	V	1
25374	77	H	E		II	19270831	19930416	9	81203	2	1	20051011	V	1
25403	77	H	E	<1	II	19270714	20041221	9	81203	2	A	20081215	V	1
25408	68	H	E	>1		19370911	20051125	9	81202	8	IS	20081201	V	3
25409	70	M	N		III	19350606	20050112	9	81203	3	A	20081210	V	1
25419	59	H	F	<1	I	19450514	20050517	9	81203	1	A	20081202	V	1
25426	68	M	N		III	19360627	20050518	2	81203	3	A	20080714	V	1
25429	81	H	E		II	19230216	19950514	9	81303	2	A	20080529	V	1
25482	71	H	E		1	19330816	20050527	2	81203	2	A	20081124	V	1
25500	72	H	E		III	19330119	20050601	2	81203	3	A	20080811	V	1
25507	73	H	E		II	19311010	20050602	9	81203	2	A	20071106	V	1
25532	67	H	F	<1	I	19371212	20050608	9	81203	1	A	20070412	V	1
25554	71	H	E		II	19330927	20050616	2	81303	2	A	20081210	V	1
25556	84	M	X		I	19200209	20050616	2	81303	1	A	20081015	V	1
25640	90	H	E		III	19141003	20050701	9	81203	3	A	20081202	V	1
25647	80	H	E		III	19240831	20050704	1	81203	3	1	20081120	V	1
25653	80	H	E		I	19241227	19960419	9	81303	1	A	20081001	V	1
25673	80	H	E	<1	I	19240906	20050707	6	81203	1	A	20081006	V	1
25690	55	H	N		III	19491227	20040717	9	81203	3	1	20071229	C	1
25717	44	H	E	>1	I	19600803	20030625	9	81203	1	A	20080627	V	1
25804	87	H	F	<1	I	19180501	20050808	9	81203	1	A	20080609	V	1
25875	78	H	E		II	19260918	20050830	9	81203	2	A	20081215	V	1
25901	90	H	E	>1	II	19141118	20050126	8	81203	2	A	20060530	V	1
25909	66	H	F		1	19380501	20050902	4	81203	2	A	20080114	V	1
25915	82	H	E	>1	III	19230108	19930615	9	81303	3	1	20040917	M	1
25917	60	H	E		II	19330920	19940317	4	81303	2	A	20081212	V	1
25933	57	H	E		II	19480127	20001218	0	81203	2	1	20081205	V	1
25969	68	H	E		I	19360902	20050915	6	81303	1	A	20080306	V	1
25984	74	H	E	>1	II	19300813	20050921	9	81203	2	A	20080827	V	1
25995	66	H	E		III	19381205	20050921	2	81303	3	A	20081020	V	1
26036	71	H	E		III	19331001	20050930	4	81303	3	A	20080714	V	1

26077	71	H	N		I	19331224	20051007	6	81303	1	A	20081003	V		1
26081	89	M	F		II	19151123	20051010	0	81303	2	A	20080220	M		1
26093	73	H	E	<1	I	19320723	20040813	9	81203	1	A	20081202	V		1
26160	74	M	X		II	19300924	20051027	0	81303	2	A	20081209	V		1
26171	92	H	E		III	19121029	20051102	2	81303	3	1	20051130	V		1
26172	93	M	N		II	19110814	20051102	9	81203	2	A	20061215	V		1
26216	77	H	E	<1		19280528	20051107	2	81203	8		20051231	C	C97	7
26230	39	H	F		1 III	19660604	20051108	6	81303	3	A	20060930	V		1
26257	69	M	F	>1	I	19350616	20051115	0	81203	1	A	20081113	V		1
26280	74	H	E		II	19311002	20040216	9	81203	8	A	20060523	M		9
26287	85	H	E		III	19190629	20041115	9	81203	3	1	20080409	C		1
26292	65	H	E	<1	I	19400104	20051123	2	81203	1	A	20080618	V		1
26293	77	M	N		I	19270416	20051123	2	81203	1	A	20081201	V		1
26311	61	H	F	>1	II	19431223	20051128	9	81203	2	A	20081201	V		1
26337	52	H	F	>1	III	19520301	20051202	4	81203	3	A	20070405	M		1
26446	71	M	N		I	19330924	20051219	2	81203	1	A	20070613	V		1
26579	75	H	E		1 III	19300411	20000825	1	81203	3	1	20021204	V		1
27013	52	H	F		1 II	19540508	20041102	2	81203	2	A	20081201	V		1
27494	77	H	N		I	19290509	20000720	0	81203	1	A	20070924	V		1
27500	69	H	E		II	19370414	19950822	9	81303	2	A	20080526	V		1
27842	79	M	N		III	19270625	19990617	9	81203	3	A	20080710	V		1
27882	56	H	F	>1	II	19500727	20011119	6	81203	2	1	20081107	V		1
27980	63	H	E	>1	II	19430228	20040206	9	81203	2	A	20061021	M		3
28568	76	M	N		II	19301218	20041025	2	81303	2	A	20081022	V		1
28591	68	H	E		II	19381002	20031125	9	80003	8	1	20081128	V		4

trac2	d_trac	notrac	MULTIPL	PER	BUF_POST	PRIMARI2	DIAG_PRIM2	PRIMARI3	DIAG_PRIM3	TUMPREVI	DIAG_TUMPREV
0	19920121	8	1	1992	1
3	19920303	8	1	1992	1
1	19920325	8	1	1992	1
0	19920305	8	2	1992	1	185	19971216
0	19920505	8	1	1992	1
0	19920717	8	3	1992	1	173	19931203	185	19950217	.	.
3	19920626	8	2	1992	1	185	20030311
3	19920728	8	2	1992	2	170	19810715
0	19920728	8	1	1992	1
0	19920723	8	1	1992	1
0	19920714	8	1	1992	1
3	19920716	8	1	1992	1
3	19920717	8	1	1992	1
3	19920724	8	1	1992	1
0	19920807	8	1	1992	1
0	19920908	8	1	1992	1
3	19921119	8	1	1992	1
3	19921013	8	1	1992	1
3	19921211	8	1	1992	1
0	19930104	8	1	1992	1
0	19921015	8	1	1992	1
0	19921030	8	2	1992	1	162	20020813
0	19921124	8	1	1992	1
3	19921215	8	1	1992	1
0	19930112	8	1	1992	1
3	19930129	8	2	1993	1	185	19970325
3	19930129	8	1	1993	1
0	19930209	8	1	1993	1
3	19930302	8	1	1993	1
3	19930330	8	1	1993	1
3	19930311	8	1	1993	1
3	19930312	8	1	1993	1
0	19930316	8	1	1993	1
0	19930504	8	1	1993	1
0	19930408	8	1	1993	1
0	19930430	8	1	1993	1

3	19950214	8	1	1995	1
0	19950502	8	1	1995	1
3	19950224	8	1	1995	1
3	19950323	8	1	1995	1
3	19950314	8	1	1995	1
3	19951102	8	1	1995	1
3	19950327	8	1	1995	1
0	19951103	8	1	1995	1
0	19951121	8	1	1995	1
0	19950421	8	1	1995	1
3	19950504	8	1	1995	1
3	19950525	8	1	1995	1
0	19960523	8	1	1995	1
3	19950525	8	1	1995	1
0	19950623	8	1	1995	1
3	19950716	8	1	1995	1
3	19950615	8	1	1995	1
3	19930815	8	1	1993	1
3	19950810	8	1	1995	1
3	19950720	8	1	1995	1
0	19920918	8	1	1992	1
0	19940208	8	1	1994	1
0	19950803	8	1	1995	1
3	19950807	8	1	1995	1
3	19950807	8	1	1995	1
0	19950821	8	1	1995	1
2	19950831	8	1	1995	1
3	19951007	8	1	1995	1
3	19951027	8	3	1995	1	150	20010705	153	20061129	.	.
0	19960126	8	1	1995	1
3	19951221	8	1	1995	1
3	19960202	8	1	1995	1
3	19920728	8	2	1992	2	151	19920122
3	19960226	8	1	1996	1
0	19960112	8	1	1996	1
0	19960401	8	1	1996	1
3	19960304	8	1	1996	1

0	19950418	8	2	1995	2	161	19910422
0	19960109	4	2	1995	2	174	19941024
0	19951124	5	2	1995	2	153	19860515
0	19970205	5	1	1997	1
0	19970124	8	1	1997	1
0	19970228	4	1	1997	1
0	19970127	8	1	1997	1
0	19970616	8	1	1997	1
0	19970401	8	1	1997	1
3	19970424	8	2	1997	1	162	20070515
0	19970521	8	1	1997	1
0	19970527	8	1	1997	1
0	19970610	8	1	1997	1
0	19970612	8	1	1997	1
0	19970814	8	1	1997	1
0	19970721	8	1	1997	1
0	19970707	8	1	1997	1
0	19970612	8	1	1997	1
0	19970828	8	1	1997	1
0	19970826	8	1	1997	1
0	19970710	8	1	1997	1
0	19970729	8	1	1997	1
0	19970811	8	1	1997	1
0	19971020	8	1	1997	1
0	19971013	8	2	1997	1	155	20030520
0	19971113	8	2	1997	1	185	19971215
0	19980105	8	1	1997	1
0	19971027	8	1	1997	1
0	19971030	8	1	1997	1
0	19980112	8	1	1997	1
0	19980504	8	1	1997	1
3	20090909	8	1	1997	1
0	19980525	8	1	1998	1
0	19980105	8	2	1998	1	185	19990317
0	19980103	8	2	1998	1	169	20040319
0	19980112	8	1	1998	1
0	19980305	8	1	1998	1

3	19980203	8	1	1998	1
0	19980430	8	1	1998	1
0	19980327	8	1	1998	1
3	19980224	8	1	1998	1
0	19980309	8	1	1998	1
3	19980423	8	1	1998	1
0	19980512	8	1	1998	1
0	19980615	8	1	1998	1
0	19981002	4	1	1998	1
3	19931019	8	1	1993	1
3	19980622	8	1	1998	1
3	19980629	8	2	1998	1	162	20021001
0	19980710	5	2	1998	1	180	19980815
0	19980703	8	1	1998	1
3	19980710	8	2	1998	1	185	20010424
3	19980717	8	1	1998	1
0	19980818	8	3	1998	1	162	20020213	185	20020507	.	.
0	19981009	8	1	1998	1
3	19981002	8	1	1998	1
3	19980928	8	2	1998	1	162	20010523
0	19980921	8	1	1998	1
3	19981117	8	2	1998	1	162	20060403
3	19981009	8	1	1998	1
3	19981016	8	2	1998	1	185	20020916
0	19981019	8	2	1998	1	153	20051003
0	19981221	8	1	1998	1
3	19981130	8	1	1998	1
0	19981120	8	1	1998	1
3	19981109	8	1	1998	1
0	19990617	8	1	1998	1
0	19981123	8	1	1998	1
0	19981201	8	1	1998	1
3	19981203	8	1	1998	1
3	19951004	8	1	1995	1
0	19981217	8	1	1998	1
3	19981207	8	1	1998	1
3	19990126	8	1	1999	1

0	19980113	8	2	1998	2	161	19940609
0	19970904	4	2	1997	2	153	19950224
3	19990128	8	1	1999	1
3	19970930	8	3	1997	2	153	19990621	.	.	185	19970509
0	19990204	8	1	1999	1
0	19940719	8	2	1994	1	162	19971103
0	19991203	8	1	1999	1
3	19990322	8	1	1999	1
0	20090909	8	1	1992	1
3	19990304	8	1	1998	1
3	19990311	8	1	1999	1
3	19990802	8	2	1999	1	151	20010323
3	19990413	8	1	1999	1
3	19990419	8	1	1999	1
3	19990423	8	1	1999	1
0	19990507	8	1	1999	1
3	19990607	8	1	1999	1
3	19990602	8	1	1999	1
3	20000515	8	2	1999	1	185	20000202
0	19990825	8	1	1999	1
3	19990713	8	1	1999	1
2	19990610	8	2	1999	2	185	19990605
3	19990628	8	1	1999	1
3	19990805	8	1	1999	1
0	19990802	8	1	1999	1
3	19990930	8	1	1999	1
3	19990819	8	1	1999	1
3	19990823	8	1	1999	1
0	20090909	9	1	1997	1
3	19990826	8	1	1999	1
3	19991119	8	1	1999	1
0	19990917	8	1	1999	1
3	19990917	8	1	1999	1
3	20000107	8	1	1999	1
3	19991118	8	1	1999	1
3	19991227	8	1	1999	1
3	19991108	8	1	1999	1

0	20000303	8	1	1999	1
3	19991104	8	1	1999	1
0	19990630	8	1	1999	1
3	20000519	8	1	1999	1
3	20000125	8	1	2000	1
3	20000120	8	1	2000	1
3	19980810	8	1	1998	1
0	20000905	8	1	2000	1
3	20000306	8	1	2000	1
3	20000616	8	1	2000	1
3	20000323	8	2	2000	1	162	20011026
0	20000321	8	1	2000	1
3	19970413	8	2	1998	1	162	20021015
0	20000526	8	1	2000	1
3	20000417	8	1	2000	1
3	20000417	8	1	2000	1
0	20000821	8	2	2000	1	189	20000918
3	20000428	8	1	2000	1
3	20000509	8	2	2000	1	174	20040324
0	20000627	8	1	2000	1
3	20000624	8	1	2000	1
3	19990223	8	2	1998	1	149	19990527
0	20000814	8	1	2000	1
3	19990903	8	1	1999	1
3	20000630	8	1	2000	1
0	19990903	8	1	1999	1
0	20000810	8	1	2000	1
0	20000707	8	2	2000	1	154	20000802
3	20000707	7	1	1999	1
0	20010706	8	1	2000	1
3	20000807	8	1	2000	1
3	20000824	8	1	2000	1
0	20020207	8	1	2000	1
0	20000918	8	1	2000	1
3	20000508	8	1	2000	1
3	20001127	8	1	2000	1
0	20001023	8	1	2000	1

3	20020418	8	1	2002	1
3	20020506	8	1	2002	1
0	20011128	8	1	2002	1
3	20020816	8	1	2002	1
0	20021217	8	1	2002	1
0	20020603	8	1	2002	1
0	20020621	8	1	2002	1
3	20021025	8	1	2002	1
3	20020702	8	1	2002	1
3	20020704	8	1	2002	1
0	20021118	8	1	2002	1
3	20021114	8	1	2002	1
3	20020726	8	2	2002	1	162	20040922
3	20020819	8	1	2002	1
0	20030627	8	1	2002	1
3	20020902	8	1	2002	1
0	19980706	8	1	1998	1
3	20020920	8	1	2002	1
3	20021023	8	1	2002	1
3	20021004	8	1	2002	1
3	20021018	8	1	2002	1
3	20021025	8	1	2002	1
0	20021028	8	1	2002	1
3	20021104	8	1	2002	1
0	20021108	8	1	2002	1
3	20011122	8	1	2002	1
3	20021128	8	1	2002	1
3	20030711	8	1	2002	1
0	20021217	8	1	2002	1
0	20021223	8	1	2002	1
3	20010823	8	2	2001	2	162	20010612
3	20030109	8	1	2003	1
0	20040101	8	1	2002	1
3	20090909	8	1	2001	1
0	20010816	8	1	2001	1
3	20030117	8	1	2003	1
0	20030124	8	1	2003	1

3	20030203	8	1	2003	1
3	20030217	8	1	2003	1
0	20030318	8	1	2003	1
0	20030702	8	1	2003	1
0	20030505	8	1	2003	1
0	20030225	8	1	2003	1
3	20030227	8	1	2003	1
0	20031223	8	1	2003	1
3	20030612	8	1	2003	1
3	20030307	8	1	2003	1
0	20030317	8	1	2003	1
0	20030627	8	1	2003	1
3	20030321	8	1	2003	1
0	20030404	8	1	2003	1
3	20030406	8	1	2003	1
0	20031124	8	1	2003	1
0	20030722	8	1	2003	1
0	20030411	8	1	2003	1
0	20030424	8	1	2003	1
0	20030430	8	1	2003	1
3	20021217	8	1	2002	1
0	20010702	8	1	2001	1
0	20030602	8	1	2003	1
3	20020429	8	2	2002	2	153	.	19991118
3	20031031	8	1	2003	1
3	20030613	8	1	2003	1
3	20030613	8	2	2003	1	153	20061024
0	20030603	8	2	2003	2	185	20020715
0	20050704	8	1	2003	1
0	20030707	8	2	2003	1	154	20041102
3	20030704	8	1	2003	1
0	20030711	8	1	2003	1
3	20040126	8	1	2003	1
0	20090909	8	1	1998	1
3	20031017	8	1	2003	1
0	20031014	8	1	2003	1
3	20031020	8	2	2003	2	185	19920615

