

TUMORES VESICALES SUPERFICIALES INICIALES: NUESTRA EXPERIENCIA. NUESTRO CRITERIO

J. VICENTE RODRÍGUEZ, J. SALVADOR BAYARRI, G. CHÉCHILE TONIOLO, F. MILLÁN RODRÍGUEZ, J. PALOU REDORTA y el Grupo de Estudio de Tumores Vesicales

Servicio de Urología. Fundació Puigvert. Barcelona.

PALABRAS CLAVE:

Tumores vesicales superficiales. Biopsias randomizadas. Factores/grupos de riesgo. Tratamiento. Seguimiento.

KEY WORDS:

Superficial bladder tumors. Randomized biopsies. Risk groups. Risk factors. Treatment. Followup.

Actas Urol Esp. 24 (7): 522-529, 2000

RESUMEN

OBJETIVOS: Evaluación de una serie homogénea de tumores vesicales superficiales iniciales (T.V.S.I.). Utilidad de las biopsias randomizadas (BMN). Estudio de factores y grupos de riesgo y basado en ello establecer propuestas terapéuticas y de seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de 1.529 T.V.S.I. sometidos a RTU y BMN, seguidos una media de 4,2 años. Tratamiento estadístico: análisis multivariante mediante la regresión de Cox y según curvas de Kaplan-Meier.

RESULTADOS: Entre las características tumorales, destacan el alto porcentaje de tumores únicos (65%), menores de 1,5 cm (45%), de alto grado (G3: 26%) y estadio (T1: 64%). La BMN permitió demostrar Cis asociado en 284 c. (19%). Los principales factores de riesgo para recurrencia fueron la multiplicidad, el tamaño > 3 cm y asociación a Cis. El principal riesgo de progresión fue el grado 3 (OR 19,9). Este y la asociación a Cis aumentan el riesgo de mortalidad.

Basándonos en estos datos hemos agrupado los tumores en tres grupos de bajo, medio y alto riesgo y según ellos hemos establecido una propuesta de tratamiento y seguimiento.

CONCLUSIONES: El estudio multivariante de una cohorte homogénea de 1.529 tumores vesicales superficiales iniciales, nos ha permitido agrupar los tumores según riesgo y establecer propuestas terapéuticas y de seguimiento.

ABSTRACT

OBJECTIVES: Evaluation of a homogeneous series of Superficial Primary TCC of the Bladder. Utility of randomized biopsies (BMN). Study of risk factors and risk groups as a basis for determining treatment and followup patterns.

MATERIALS AND METHODS: Survey of 1,529 PSBT cases that underwent TURB and BMN, with a mean followup of 4.2 years. Strict statistical treatment: multivariate analysis using Cox logistic regression according to Kaplan-Meier curves.

RESULTS: Tumor features of note: single tumor (65%), smaller than 1.5 cm (45%), high grade (G3: 26%), and high stage (T1: 64%). BMN showed associated CIS in 284 cases (19%). Main risk factors for recurrence were multiplicity, size > 3 cm and association with CIS. The main risk factor for progression was grade 3 (OR 19,9). Grade 3 and association with CIS were found to increase mortality risk.

On the basis of this data, we grouped tumors according to low-, middle-, and high-risk, and established our proposed treatment and followup for each group.

CONCLUSIONS: This multivariate analysis of a homogeneous cohort of 1,529 primary superficial bladder tumor cases allowed us to determine risk groups for treatment and followup.

La mayoría de estudios sobre tumores vesicales superficiales son cooperativos y orientados a establecer racionalmente su terapéutica y seguimiento¹⁻⁴. Nosotros presentamos la experiencia de una Institución, la Fundació Puigvert de Barcelona, que ha recogido una amplia y homogénea experiencia (2.829 Tm. vesicales superficiales de los que 1.529 fueron iniciales), en los que se ha seguido idéntica valoración diagnóstica, terapéutica y de seguimiento, durante el período de estudio (1968-1996).

Los factores clínicos, aunque insuficientes, son los factores de riesgo evaluados mayoritariamente en las publicaciones urológicas⁵⁻⁷. Nosotros hemos valorado las distintas variables clínicas, estableciendo los factores pronósticos de recurrencia, progresión y mortalidad siguiendo una metodología estadística estricta mediante análisis multivariante.

La utilidad de las biopsias Randomizadas (BMN) ha sido cuestionada recientemente⁸, nuestro estudio en 1.529 tumores vesicales iniciales ha demostrado su fiabilidad en la valoración del Cis asociado (19%), información de interés dado que la presencia de Cis condiciona la evolución desfavorable de los Tm. superficiales^{9,10}.

Agrupando los factores de riesgo, hemos establecido grupos de riesgo: bajo, intermedio o alto, y en cada uno de ellos diseñamos la propuesta terapéutica y seguimiento que consideramos apropiado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre noviembre de 1968 y diciembre de 1996, en nuestro Centro han sido intervenidos 5095 pacientes afectos de tumor vesical, de estos 2.829 (55,5%) fueron superficiales y de ellos 2.324 iniciales.

Consideramos válidos para este estudio 1.529 pacientes afectos de tumor vesical superficial inicial (TVSI), tratados inicialmente con resección transuretral (R.T.U.) y biopsia múltiple normatizada (BMN) y seguidos una media de 4,2 años.

En esta cohorte de 1.529, se ha realizado un estudio longitudinal, observacional, retrospectivo y analítico, con el objeto de conocer las principales características tumorales y obtener

datos de su seguimiento. La técnica de la RTU y BMN, así como el protocolo de seguimiento, son los habituales en nuestro Centro y ya han sido descritos con anterioridad^{11,12}. Los resultados anatomopatológicos fueron clasificados según el sistema TMN y el Cis según grado de atipia nuclear¹³.

Dado que en todos los pacientes se han realizado biopsias randomizadas (BMN), inicialmente y en el seguimiento, se ha valorado la asociación del Cis en la valoración inicial y en la primera recidiva. Para ello hemos realizado un análisis multivariante, mediante regresión de Cox valorando el riesgo mediante los odds ratio.

Además de la presencia o ausencia de Cis asociado, hemos valorado distintas variables: número, tamaño y grado tumoral, estadio clínico y tratamiento con instilaciones endovesicales. Con ello hemos establecido los factores pronósticos de recurrencia, progresión y mortalidad.

Partiendo de los datos obtenidos, se han agrupado los tumores en tres grupo: grupo I de bajo riesgo, grupo II de riesgo intermedio y grupo III de alto riesgo. Se ha realizado un estudio de supervivencia de cada grupo en cuanto a recurrencia, progresión y mortalidad, mediante el método de Kaplan-Meier.

Basándonos en la valoración evolutiva hemos diseñado una propuesta de protocolo clínico en el tratamiento y seguimiento de los TVSI según grupos de riesgo.

RESULTADOS

En el estudio original destacan los siguientes datos epidemiológicos: fueron varones el 87% (1.357 c.), edad media de 63 a. (rango entre 16 y 88 a.); en los casos especificados la mayor progresión de riesgo fue de tintes/colorantes (8,6%) y el 77% eran fumadores. En la presentación clínica la hematuria fue el síntoma más frecuente (86%).

Las características tumorales quedan reflejadas en la Tabla I. La relación grado/estadio han sido:

G I Ta el 10% (158 c.) y T1 2% (27 c.)

G II Ta el 21% (325 c) y T1 40% (617 c.)

G III 4% (63 c.) fueron Ta, mientras el 22% (337 c.) fueron T1.

TABLA ICARACTERÍSTICAS TUMORALES EN 1539 Tm.
VESICALES SUPERFICIALES INICIALES

Grado (%)	Tamaño (%)
G1 = 12	< 1,5 cm = 45
G2 = 62	1,5-3 cm = 33
G3 = 26	> 3 cm = 21,5
Estadio (%)	Número (%)
Ta = 36	Único: 64,5
T1 = 64	Múltiple: 34,5

Cis asociado: 19% (57% multifocal)

El tratamiento adicional queda reflejado en el 97,5% (1.492) de casos. De estos el 32% recibieron instilaciones endovesicales, siendo el más frecuente la BCG 47% seguido de la mitomicina 19%; en los tumores G1 T1 ningún paciente fue tratado con instilaciones de BCG, mientras los G3Ta lo fueron en el 67,5% y en los G3T1 en el 76%.

En el seguimiento la cistectomía fue realizada en un 7% de pacientes a una media de 29 meses, entre las características del tumor inicial en los pacientes cistectomizados destaca que el 64% fueron G3, el 80,5% estadio T1 y el 44% se asociaban a Cis.

La BMN realizada en todos los pacientes del estudio, permitió demostrar Cis asociado en el 19% (284 c.) en la valoración inicial, de los cuales el 57% fue Cis múltiple. Los dos factores que se asocian a la presencia de Cis son la multiplicidad tumoral (el 36% de los Tm múltiples se asocian a

Cis) y el grado tumoral (G1 3%, G2 10% y G3 46,5%). El principal factor de asociación a Cis es el grado 3, expresado en Odds Ratio (OR) el grado 3 tiene un riesgo de asociación a Cis, 44 veces mayor que el grado I. Por otro lado la presencia de Cis en la primera recidiva sin Cis previo fue del 13% siendo el grado 3 el que tiene mayor índice de asociación a Cis: su riesgo es 6 veces mayor que el grado I.

Los factores de riesgo y sus características quedan reflejadas en la Tabla II. En nuestro estudio el estadio no influye en la evolución tumoral. La multiplicidad (Odds ratio 2) y el tamaño > 3 cm (O.R. 1,6) son factores de riesgo de recurrencia, también la asociación a Cis (0.4 1,6) y lo disminuye las instilaciones de BCG (O.R 0,39).

El principal factor de riesgo de progresión es el grado 3 (OR 19,9, que enmascara la importancia del Cis) y con menor riesgo la multiplicidad (OR 1,9) y tamaño > 3 cm (OR 1,7).

El grado 3 (OR 14) y la asociación a Cis (OR 3) aumentan el riesgo de mortalidad, mientras las instilaciones con BCG lo disminuyen pero no significativamente.

Basándonos en estos factores, hemos agrupado los tumores en tres grupos de bajo, medio y alto riesgo, determinando en cada grupo la recurrencia, progresión y mortalidad. Ello queda expresado en la Tabla III.

Teniendo en cuenta estos datos, hemos intentado establecer una propuesta de tratamiento y seguimiento como se muestran en las Figs. 1, 2 y 3. Los comentarios y su justificación serán expuestos en la discusión.

TABLA II

FACTORES PRONÓSTICOS QUE INFLUYEN EN LA RECURRENCIA, PROGRESIÓN Y MORTALIDAD TUMORAL (O 2 RATIOS)

	Multiplicidad		Tamaño		Grado			Cis asociado	
	Único	Múltiple	< 3 cm	> 3 cm	G1	G2	G3	No	Si
Recurrencia	1	2 ↑↑	1	1,65 ↑	1	1	1	1	1,6 ↑
Progresión	1	1,9 ↑↑	1	1,7 ↑	1	3	19,9 ↑↑↑	1	2,1 ↑↑
Mortalidad	1	1	1	1	1	1,7	14 ↑↑	1	3 ↑↑

TABLA III

AGRUPACIÓN TUMORAL SEGÚN EL RIESGO DE RECURRENCIA, PROGRESIÓN Y MORTALIDAD

Grupo/riesgo	Tipo tumor	Número (%)	Recurrencia (%)	Progresión (%)	Mortalidad (%)
Grupo I	G1TaT1 único (Cis -)	11,5	37	0	0
Bajo riesgo	G1Ta múltiple (Cis -)	(174 c.)			
Grupo II	G1T1 múltiple (Cis -)	44,6	45	1,8	0,73
Riesgo intermedio	G2 Ta (Cis -)				
	G2T1 único	(676 c.)			
Grupo III	G2t1 múltiple (Cis -)	43,9	54	15	9,5
Alto riesgo	G3Ta/T1 (Cis -)				
	Cis aislado o asociado	(665 c.)			
TOTAL		1.529 (100%)	48	7,5	4,57

DISCUSIÓN

Características tumorales

Los estudios observacionales retrospectivos, realizados en un solo Centro, requiere condiciones exigibles: número suficiente de casos de estudio (similar al de estudios multicéntricos), evaluación estricta de datos (implicación de médicos residentes y staff del Servicio de Urología), homogeneidad en la metodología diagnóstica-terapéutica-

anatomopatológica (continuidad de criterios urológicos y patológicos durante el periodo de estudio) y tratamiento estadístico estricto (estudio multivariante, regresión de Cox y curvas de Kaplan-Meier).

Cumpliendo estas exigencias, hemos realizado la evaluación de una cohorte uniforme de 1.529 pacientes afectos de carcinoma transicional vesical superficial (Ta y T1) e inicial, tratados mediante R.T.U. del tumor y biopsias randomizadas (BMN). A parte las características epidemiológicas y clínicas de presentación, en el estudio longitudinal-descriptivo de las características de los tumores, llama la atención: el alto porcentaje de tumores únicos (64,5%) y menores de 1,5 cm (45%), así como de tumores de alto grado (26% G3), estadio T1 (64%) y de la demostración con BMN de la alta incidencia de Cis asociado (19%). Estos datos quedan reflejados en la Tabla I.

Valor de las biopsias randomizadas (BMN)

Su utilidad clínica ha sido cuestionada^{8,14} y trabajos publicados han sido criticados por escaso número de pacientes, corto seguimiento, falta de correlación con otros factores pronósticos, uso de análisis univariante y escaso valor en la toma de decisiones terapéuticas¹⁵⁻²⁰. Nosotros hemos realizado un estudio con amplio número de pacientes (1.529 p.), seguimiento de 4,2 años, correlación con otros factores pronósticos (recurrencia, progresión y mortalidad) utilizando análisis multivariante (regresión de Cox) y valor en la toma de decisiones por la demostración de Cis asociado.

De nuestro estudio podemos deducir:

- Los BMN es útil en determinar la presencia de Cis en los tumores iniciales: nosotros hemos encontrado Cis asociado en el 19% de casos (284 c.). Flam²⁰ encuentra cis/displasia en el 24%, Witjes²¹ en el 21%, Myao²²: cis/displasia en el 26% y Solsona²³, como nosotros, considerando solamente Cis: 15,6% de casos.

- La BMN al determinar la asociación de Cis, es útil como factor pronóstico para recurrencia, progresión y mortalidad.

Como factor de recurrencia: algunos autores como Flam²⁰ encuentran diferencia en índices de

recurrencia según sea la BMN + (63%) o negativa (37%), sin embargo para Kiemeney-Witjes no existen diferencias. En nuestro estudio se demuestra que el riesgo de recurrencia es 1,6 veces mayor cuando la BMN es (+). Como factor de progresión: para Solsona²³ la positividad de la BMN es un factor determinante BMN (-) 8,8% y BMN (+) 37,1% así como para nosotros utilizando estudio univariante BMN (-) 5%, BMN (+) 14%.

Sin embargo, para Witjes (8%) cuando se realiza análisis multivariante, la positividad o negatividad de las biopsias randomizadas, no es determinante. Como factor de mortalidad: la presencia de Cis (BMN +) proporciona en nuestro estudio un riesgo de mortalidad 3 veces superior, que si la BMN era negativa.

- La BMN es útil para la toma de decisiones terapéuticas: la presencia de Cis (BMN +) determina la inclusión del tumor como grupo de alto riesgo y obliga al inicio precoz de inmunoterapia (BCG).

Existen otros factores clínicos de riesgo, aparte de la presencia o ausencia de Cis, que discutimos a continuación.

Factores y grupos de riesgo

A pesar de reconocer la importancia de los factores pronósticos biológicos: p53, p21, EG Fr et.²⁴⁻²⁶, la mayoría de los trabajos publicados se basan en factores clínicos patológicos.

Sin embargo su estudio es confuso, debido a la disparidad de factores encontrados, como consecuencia de la diferente metodología empleada. Hay trabajos que solo han analizado la recurrencia^{1,27,28}, la progresión²⁹ o la mortalidad por tumor⁵ y otros que han valorado varios de estos aspectos². Algunos han estudiado únicamente tumores iniciales^{5,28,29}, mientras otros conjuntamente tumores iniciales y recidivados^{1,2}. Muchos de ellos se basan en técnicas de análisis univariante^{6,7}.

Nosotros hemos realizado nuestro estudio, en una cohorte de tumores con características uniformes: superficiales, iniciales, tratados con RTU completa y en los que se hubiera realizado además biopsias randomizadas (BMN)³⁰. Se realizó un análisis multivariante mediante el método de Cox, expresando las Odds-ratio como previsión de riesgo y curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. El seguimiento medio fue de 4,2 años.

Los resultados obtenidos vienen expresados en la Tabla II. En nuestro estudio el estadio (Ta o T1) no influyó en la evolución del tumor. La multiplicidad y el tamaño > 3 cm son factores de riesgo de recurrencia, también lo son la presencia de Cis y el tratamiento con instilaciones de BCG (disminuye el riesgo). Además estos dos últimos factores parecen influir sobre la mortalidad y menos en la progresión. El principal factor de riesgo de progresión y mortalidad es el grado 3.

Al igual que otros autores³¹, hemos reunido por grupos los factores de riesgo, agrupando los tumores según riesgo bajo, intermedio o alto de parecer en su seguimiento: recurrencia, progresión y mortalidad, tumor dependiente. En la Tabla III están especificados nuestros resultados.

Propuesta terapéutica y de seguimiento, según grupos de riesgo

Grupo I. Bajo riesgo. Fig. 1

El objetivo en este grupo es controlar el tumor con seguimiento espaciado y confortable.

Nuestra propuesta terapéutica, como la de otros autores³² es realizar resección transuretral completa y aislada. En estudios cooperativos de la EORTC³³, se ha demostrado que la asociación terapéutica modifica poco la tasa de recurrencias y no influye en la progresión tumoral.

En nuestro estudio (seguimiento medio 4,2 años), la recurrencia en este grupo fue del 37%, progresión 0% y mortalidad 0%.

Sin embargo consideramos de interés, como “grupo de estudio”, el realizar terapéutica en dos ramas: RTU versus RTU + monodosis precoz (dexamubicina, mitomycina, etc.); diferentes estudios³⁴⁻³⁶ han demostrado disminución en la tasa de recurrencia en la segunda rama terapéutica.

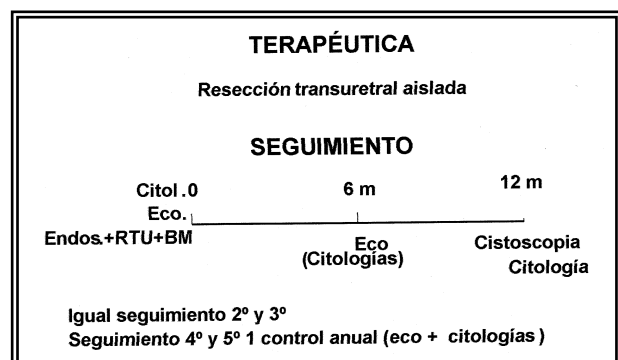


FIGURA 1. Propuesta de terapéutica/seguimiento en grupo I.

El seguimiento, lo condicionamos a nuestros resultados: a los 6 m. recurrencia 7%, progresión/mortalidad 0% y a los 12 meses recurrencia 15%, progresión/mortalidad 0%.

Siguiendo este criterio, hemos modificado nuestro protocolo previo¹², ahorrando al paciente diez cistoscopias en el seguimiento a cinco años; hay autores que lo concluyen al año³⁷ y otros lo recomiendan de por vida³⁸.

Grupo II: Riesgo intermedio. Fig. 2

El objetivo en este grupo es alargar el tiempo libre de enfermedad. Por consiguiente nuestra propuesta terapéutica es: resección transuretral completa + quimioprolifaxis (en nuestro Centro mitomycin C).

Numerosos trabajos en la bibliografía urológica, coinciden con las conclusiones de la EORTC³⁹: la RTU + quimioprolifaxis presenta menor tasa y mayor tiempo entre recidivas, aunque no influye en la progresión; no existen datos concluyentes sobre la superioridad de una droga sobre otras.

En nuestro estudio, la recurrencia en este grupo fue del 45% (que debemos disminuir), la progresión del 1,8 % y la mortalidad del 0,7% (que podemos despreciar).

Como "grupo de estudio" de interés, sería reevaluar terapéutica en dos ramas: RTU + quimioprolifaxis versus RTU + BCG a baja dosis, dada la buena tolerancia y respuesta clínica (disminución de recidivas)^{40,41} de la segunda rama terapéutica.

El grupo de riesgo intermedio es el más numeroso en nuestra experiencia, por lo que debemos racionalizar su seguimiento, como aconseja Morgan⁴² y basarlo en los factores de riesgo según recomienda Reading⁴³.

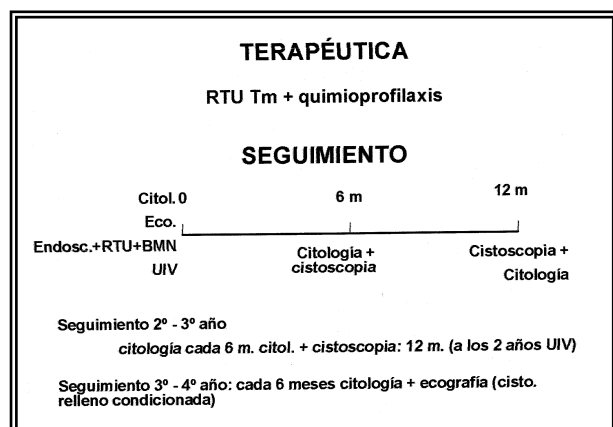


FIGURA 2. Propuesta de terapéutica/seguimiento en grupo II.

En nuestro estudio, a los 6 meses la recurrencia fue del 18% progresión 0,4% y mortalidad de 0,2%, a los 12 meses recurrencia 26%, progresión 0,4% y mortalidad 0,4%.

Por ello proponemos citologías cistoscopia a los 6 y 12 meses, siguiendo posteriormente según queda expresado en la Fig. 2. Recomendamos la cistografía de relleno en tumores perimeático resecaados (6% en nuestro estudio) y urografía intravenosa al inicio y dos años por el riesgo de aparición de tumores de aparato urinario superior (2,6%) en nuestra experiencia.

Grupo III. Alto riesgo. Fig. 3

El objetivo en este grupo es disminuir la tasa de progresión; en nuestro estudio la recurrencia fue del 54%, la progresión del 15% y la mortalidad del 9,5%.

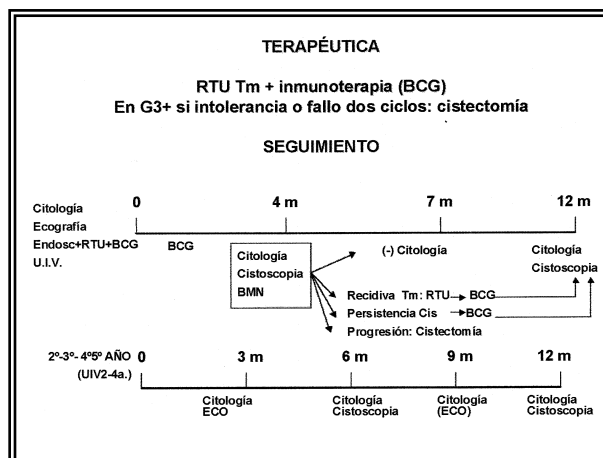


FIGURA 3. Propuesta de terapéutica/seguimiento en grupo III.

Por ello, al igual que innumerables publicaciones, nosotros proponemos: RTU completa + inmunoterapia (BCG) seis instilaciones vesicales a dosis del 81 mgrs BCG Connaught¹³. En casos de cis aislado o asociado a tumores G3 si se presenta intolerancia o fracasa tras dos ciclos completos, indicamos la cistectomía.

Como "grupo de estudio" en caso de tumores > de 3 cm que tras la dosis de inducción, haya persistencia del G3 o Cis, se podría seguir la dosis de mantenimiento⁴⁰.

El seguimiento en estos pacientes debe ser estricto, cuya propuesta queda reflejada en la Fig. 3 y prolongado pervitám⁴⁴.

REFERENCIAS

- DALESIO O, SHULMAN CC, SYLVESTER R et als. and EORTC genitourinary tract cancer cooperative group: Prognosis factors in superficial bladder cancer. A study of the EORTC. *J Urol* 1983; **129**: 730-733..
- PAWINSKI A, SYLVESTER R, KURTH KH et als. EORTC and the Medical Research Council Working Party on superficial bladder cancer: A combined analysis randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage Ta T1 bladder cancer. *J Urol* 1996; **156**: 1.934-1.941. 1996.
- DROLLER MJ: Clinical presentation, investigation and staging of bladder cancer. Chap 3. Pag. 249 in principles and practice of genitourinary oncology by Raghavan D, Sher HI, Lievel S.A., Lauge P.H. *Edit. Lippincott-Raven*. Philadelphia 1997.
- MORGAN JDT, BOWSER W, GRIFFITHS DFR et al.: Rationalisation of follow-up in patients with non-invasive bladder tumors. A preliminary report. *Br J Urol* 1991; **67**: 158-161.
- TAKASHI M, MURASE T, MIZUNO S et al.: Multivariate evaluation of prognostic determinates in bladder cancer patients. *Urol Int* 1987; **42**: 368-374.
- LUTZEYER W, RÜBBEN H, DAHM H: Prognosis parameters in superficial cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol* 1982; **127**: 250-252. 1982.
- HENEY NM, AHMED S, FLANAGAN M et als for National Bladder Cancer Collaborative Grup A: Superficial bladder cancer, progression and recurrence. *J Urol* 1983; **130**: 1.083-1.086.
- KIENENEY LALM, WITJES JA, HEIJBOECK RP et als. and the members of the Dutch South-East cooperative urological group: should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? A decision analysis. *Br J Urol* 1994; **73**: 164-171.
- VAN GILS-GIELEN RJM, WITJES WPJ, CARIS CTM et al.: Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder urology 1995; **45**: 581-586.
- RIEDEL GH, SOLOWAY MS, HILGAR AG et al.: Summary of workshop on carcinoma in situ of the bladders. *J Urol* 1986; **136**: 1.047-1.048.
- LAGUNA MP, VICENTE RJ: Cirugía endoscópica de la vejiga. En Tratado de Endourología de J. Vicente R. *Edit. Pulso Barcelona* 1996: 237-293.
- VICENTE RJ: Pautas y protocolos asistenciales. Carcinoma vesical superficial. *Edit. Pulso Barcelona* 1995: 159-169.
- CHÉCHILE G, ALGABA F, SOLSONA E, VILLAVICENCIO H, VICENTE RJ: Lesiones premalignas de los tumores urológicos. Valoración clínico-patológica. Actas Urol Españolas. Tema monográfico. LXIII Congreso Nacional de Urología, 1998.
- VAN DER MEIJDEN A, OORTERLINK W, SYLVESTER R and members of EORTC-Gn: The significance of bladder biopsies in TaT1 bladder tumors. *J Urol* 1997; Abstract 838. **15 (Supl 4)**: 215.
- SOLOWAY M, MURPHY W, RAO M, COX C: Serial multiple-site biopsies in patients with bladder cancer. *J Urol* 1978; **120**: 57-59.
- HENEY N, DALY J, PROUT G et al.: Biopsy of apparently normal urothelium in patients with bladder carcinoma. *J Urol* 1978; **120**: 559-560.
- SMITH G, ELTON R, BEYNON L et al.: Prognostic significance of biopsy results of normal-looking mucosa in cases of superficial bladder cancer. *Br J Urol* 1983; **55**: 665-666.
- HENEY N, AHMED S, FLANAGAN M et al.: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 1983; **130**: 1.083-1.086.
- VICENTE J, CHÉCHILE G, ALGABA F et al.: Value of random endoscopic biopsy in the diagnosis of bladder carcinoma in situ. *Eur Urol* 1987; **13**: 150-152.
- FLAMM J, St Dona: The significance of bladder quadrant biopsies in patients with primary superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 1989; **16**: 81-85.
- WITJES J, KIEMENEY L, VERBEEK A et al.: Random bladder biopsies and the risk of recurrent superficial bladder cancer: a prospective study in 1026 patients. *World J Urol* 1992; **10**: 231-234.
- MIYAO N, HISTAKI T, MASUMORI N et al.: Preselected biopsy for normal-appearing mucosa of superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 1998; **34**: 404-410.
- SOLSONA E, IBORRA I, RICOS et al.: Carcinoma in situ associated with superficial bladder tumor. *Eur Urol* 1991; **19**: 93-96.
- LINKKONEN T, RAJOLA P, RAITANEN M et al.: Prognosis value of MIB-1 Score, P53, EGFr, Mitotic Index and papillary status in primary superficial (stage p Ta/T1) bladder cancer; a prospective comparative study. *Eur Urol* 1999; **36**: 393-400.
- ZLOTTA AR, NOEL JC, FAYT I et al.: Correlación e importancia pronóstica de la expresión del P53, P21 y K1-67 en pacientes con tumores superficiales de vejiga tratados con terapia intravesical con el baciolo de Caluette-Guerin. *J Urol* (ed. Esp.) 1999; **5**: 269-276.
- MORENO SIERRA J, MAESTRO DE LAS CASAS MC, FERNÁNDEZ PÉREZ C et al.: Cuantificación de la oncoproteína P53 en el carcinoma vesical: experiencia a 5 años. *Arch Esp de Urol* 1999; **52**: 220-227.
- PARMAR M, FREEDMAN LS, HARGREAVE TB, TOLLEY DA: Prognostic factors for recurrence and follow up policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on superficial bladder cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol* 1989; **142**: 284-288, 1989.
- WITJES JA, KIEMENEY LALM, VERBEEK ALM, HEIJBOECK RP, DEBRUYNE FMJ, and the members of the Dutch South East Cooperative Urological Group: Random Bladder biopsies and the risk of recurrent superficial bladder cancer: a prospective study in 1026 patients. *World J Urol* 1992; **10**: 231-234.
- HERR HW, BADALAMENT RA, AMATO DA, LAUDONE VP, FAIR WR, WHITMORE WF Jr.: Superficial bladder cancer treated with Baciullus Camette-Guerin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J Urol* 1989; **141**: 22-29.

30. MILLÁN RODRÍGUEZ F, CHÉCHILE TONIOLO G, SALVADOR BAYARRI J, PALOU REDORTA J, VICENTE RODRÍGUEZ J: Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 2000; **163**: 73-78.
31. Fradet Y: Prognostic factors: back to the future. In superficial bladder cancer. Ed by Pagano F, Fair WR. *Edit ISIS*. Oxford 1997; **5**: 57-69.
32. KURTH KH: Intravesical chemotherapy for superficial bladder tumors category Ta/T1: who should be treated and how? *Seminars in Urologic Oncology* 1996; **14 (supp 1)**: 30-55.
33. VAN DER MEIJDEN APM: Ta-T1 bladder tumors. What can we learn from EORTC trials? *Urology International* 1997; **4**: 15-17.
34. BOUFFOUX C, KURTH KH, BONO A et al.: Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma. Results of two EORTC randomized trials with mitomycin C and doximycin comparing early versus delayed and short-term versus long-term treatment. *J Urol* 1995; **153**: 934-941.
35. OOSTERLINK W, KURTH KH, SROODER F et al.: A prospective EORTC Genitourinary group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epimubicin or water in single stage Ta-T1, papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; **149**: 747-752.
36. SOLSONA E., IBORRA I, RICOLS JV et al.: Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillations in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term follow-up. *J Urol* 1999; **161**: 1.120-1-123.
37. ABEL PD: Follow-up of patients with superficial transitional-cell carcinoma of the bladder. In *Superficial Bladder Cancer*. Ed by Pagano F, Fair W. *Edit ISIS*. Oxford 1997; **21**: 203-315.
38. OJEA CALVO A, PÉREZ GARCÍA D, RODRÍGUEZ ALONSO A y cols. Cáncer superficial de vejiga, ¿qué controles han de seguir y durante cuanto tiempo, los pacientes libres de tumor?. *Act Urol Esp* 1998; **22**: 210-214.
39. VAN DER MEIJDEN APM: New approaches to intravesical chemoinmunotherapy in superficial bladder cancer. In EORTC genitourinary group monograph 11: Recent progress in bladder and kidney cancer, Ed. Shroeder F.H. *Weiley-Liss Inc*. New-York 1992: 95-101.
40. NOGUEIRA MARCH JL, OJEA CALVO A, RODRÍGUEZ IGLESIAS B y cols.: Indicaciones de la BCG en los tumores vesicales superficiales de vejiga. *Actas Urol Esp* 1999; **23**: 643-656.
41. MORALES A, NICKLE JC, WILSON JW: Dose-response of BCG in the treatment of superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; **147**: 1.256-1.258.
42. MORGAN JDT, BOWSER W, GRIFFITH R et al.: Rationalisation of follow-up in patients with non invasive bladder tumors. *Br J Urol* 1991; **67**: 158-161.
43. READING J, HALL RR, PARMA MKB: The application of prognostic factor for Ta-T1, bladder cancer in nontime urological practice. *Br J Urol* 1995; **75**: 604-607.
44. COOKSON MS, HERR HW, ZHANG Z-F et al.: The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol* 1997; **158**: 62-67.

Dr. J. Vicente Rodríguez
Servicio de Urología
Fundació Puigvert
C/ Cartagena, 340
08025 Barcelona

(Trabajo recibido el 9 Febrero de 2000)