

# RELACIÓN ENTRE LAS RECIDIVAS TUMORALES Y LA EXPRESIÓN DEL GEN p53 EN LOS CARCINOMAS TRANSICIONALES SUPERFICIALES PRIMARIOS DE VEJIGA

V. MENÉNDEZ LÓPEZ, R. MOLINA PORTO\*, A. ALCARAZ ASENSIO\*\*,  
R. GUTIÉRREZ DEL POZO\*\*, J.A. ALCOVER GARCÍA\*\*

*Servicio de Urología. Hospital General Universitario de Elche. Universidad Miguel Hernández. Elche (Alicante).*

*\*Unidad de Estudio del Cáncer. Servicio de Bioquímica Clínica, IDIBAPS. \*\*Servicio de Urología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona.*

## **PALABRAS CLAVE:**

p53. Gen supresor. Cáncer vesical. Factores pronósticos. Recidiva tumoral.

## **KEY WORDS:**

p53. Suppressor gene. Cancer of the bladder. Prognostic factors. Tumoral relapse.

Actas Urol Esp. 24 (7): 530-535, 2000

## **RESUMEN**

Presentamos 60 casos de pacientes con tumores vesicales superficiales primarios de células transicionales, en los cuales hemos estudiado de forma prospectiva la expresión nuclear de la proteína p53, y la hemos comparado con factores pronósticos conocidos, intentando averiguar asimismo su papel en la aparición de recidivas. Se ha observado la existencia de una relación estadísticamente significativa entre dicha expresión y la citología, la multifocalidad tumoral, el estadio, la aparición de recidivas y la progresión tumoral. Podemos concluir que la expresión de esta proteína puede ser útil como factor predictor de las recidivas.

## **ABSTRACT**

Contribution of 60 patients with primary surface transitional cell tumours of the bladder where nuclear expression of p53 protein was prospectively studied and compared to known prognostic factors in an attempt to find out its role in the development of relapses. An statistically significant relationship was found between the protein expression and cytology, tumoral multifocality, stage, relapse development and tumoral progression. It can be concluded that expression of this protein can be of use as relapse predictor.

El cáncer vesical es la cuarta neoplasia más frecuente en el hombre y la octava en la mujer, siendo el tumor de células transicionales el subtipo histológico más habitual.

El 80% de los casos diagnosticados por primera vez son tumores superficiales, y del 30 al 90% de éstos recurrirán<sup>1</sup>. No obstante, únicamente

del 10 al 25% de ellos progresarán a estadio invasivos o desarrollarán metástasis<sup>2</sup>. Es por todo esto que es importante identificar aquellos factores pronósticos que se asocien a recidivas y progresión, para así poder ofrecer tratamientos más radicales en los grupos con un mayor riesgo.

El papel del gen supresor tumoral p53 en el carcinoma vesical de células transicionales ha sido estudiado en numerosas ocasiones, y se ha observado que la mutación de este gen se correlaciona con el grado<sup>3</sup>, estadio<sup>3</sup>, recidivas<sup>4</sup> y progresión<sup>5</sup>. La proteína codificada por el gen mutado es fácilmente detectable mediante técnicas inmunohistoquímicas. Ello es debido a su acumulación nuclear secundaria a una vida media más larga en comparación con la de la proteína no mutada, la cual se degrada rápidamente<sup>6</sup>.

### MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra la constituyen 60 pacientes que presentaban un tumor transicional superficial primario de vejiga, de los cuales 50 (83,3%) eran hombres y 10 (16,7%) mujeres con una edad media  $\pm$  DS de  $67,7 \pm 11,2$  años (rango 45-90). El estudio fue realizado de manera prospectiva desde junio de 1993 hasta diciembre de 1999, excluyéndose aquellos pacientes que tenían otra neoplasia asociada, un carcinoma *in situ* o diferenciación escamosa. Las características clínico-patológicas de los pacientes se exponen en las Tablas I y II. De estos pacientes 28 (46,7%) recidivaron, de los cuales 13 (46,4%) tuvieron 1 recidiva, 7 (25,0%) tuvieron 2, 3 (10,7%) tuvieron 3, 1 (3,6%) tuvo 4 y 4 (14,3%) tuvieron 5 recidivas. En nuestra serie únicamente progresaron 3 de los 60 pacientes (5%), y lo hicieron a los 323, 301 y 221 días de la resección transuretral del tumor primario. Consideramos progresión la recidiva tumoral como tumor infiltrante, o la aparición de crecimiento a distancia. Durante el estudio no falleció ningún paciente por causa tumoral.

La determinación inmunohistoquímica de la proteína p53 se realizó mediante el método de la avidina-biotina-peroxidasa en material parafinado, utilizando un anticuerpo monoclonal específico anti-p53 (pAb1801) a dilución 1/40 en tampón PBS y suero de cabra al 10% durante 2,5 horas. Como segundo anticuerpo se utilizó un anticuerpo anti-proteínas de ratón a la dilución de 1/20 durante treinta minutos. Para la valoración de los resultados, las muestras fueron observadas independientemente por dos observadores y en los casos con discrepancias, se revisaban. Se consideraron como positivas las muestras con una tinción nuclear en más del 5% de las células malignas. Para comprobar la reproductibilidad de la técnica,

**TABLA I**

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES

Factor		Número (%)
Sexo	Hombres	50 (83,3%)
	Mujeres	10 (16,7%)
Focalidad	Unifocales	36 (60,0%)
	Multifocales	24 (40,0%)
Patrón de crecimiento	Papilar	57 (95,0%)
	Sólido	3 (5,0%)
Citología previa	Negativa	21 (35,0%)
	Positiva	39 (65,0%)
Grado	I	19 (31,7%)
	II	37 (61,7%)
	III	4 (6,6%)
Estadio	Ta	29 (48,3%)
	T1	31 (51,7%)
Expresión p53	Negativa	30 (50,0%)
	Positiva	30 (50,0%)

**TABLA II**

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES

Factor	X $\pm$ DS (rango)
Nº de tumores	2,02 $\pm$ 2,05 (1-10 tumores)
Tamaño tumoral	3,29 $\pm$ 2,31 (0,5-10 centímetros)
Nº de recidivas (en pacientes que recidivan)	2,14 $\pm$ 1,43 (1-5 recidivas)
Tiempo hasta la primera recidiva	365 $\pm$ 312 (56-1.514 días)
Tiempo de seguimiento	1256 $\pm$ 678 (18-2.100 días)

se incluyó cada vez que se realizó la técnica dos controles positivos, uno positivo débil y otro positivo intenso, y un control negativo. En el caso de diferencias en los resultados de los controles, se repitió el procesamiento de las muestras.

La comparación entre variables cualitativas se hizo mediante el test de *chi-cuadrado*, aplicando la corrección de Yates cuando era necesario. La comparación entre variables cuantitativas y continuas mediante el test de *t de Student* si la variable categórica era dicotómica o el test de *Anova* en caso de presentar más categorías. El análisis multivariado se hizo mediante el *análisis de regresión múltiple de Cox*. Se buscó el modelo que mayor verosimilitud obtuviera, intentando a su vez el utilizar las variables más objetivas y menos difíciles de obtener en la práctica clínica diaria. Para la obtención de intervalos de supervivencia libre de enfermedad, se consideró la fecha en que apareció cualquier manifestación de recidiva ya fuera local o metastásica. Todos los niveles de significación estadística se establecieron en el 5%.

## RESULTADOS

Hemos observado que la expresión de la proteína p53 aparece en el 50,0% de los tumores estudiados. Al analizar la relación entre la expresión de la proteína y los factores pronósticos conocidos (edad, sexo, hábito tabáquico, tamaño tumoral, patrón de crecimiento tumoral, número de tumores, citología de orina, grado, estadio, aparición de recidivas y progresión tumoral), hemos observado relación entre la expresión de la proteína p53 y los siguientes factores: citología, multifocalidad tumoral, estadio, aparición de recidivas y progresión tumoral (Tabla III). Asimismo hemos observado una relación entre la expresión de la proteína y el número de tumores (Tabla IV).

Hemos observado que existe una relación entre la sobreexpresión de la proteína con las recidivas y la progresión tumoral (Tabla V), así como con el

**TABLA III**

RELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL GEN p53 CON LAS CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES (I)

Factor		% Positividad	Sig. (p)
Citología previa	Negativa	28,6	< 0,05
	Positiva	60,0	
Multifocalidad tumoral	No	33,3	< 0,01
	Si	75,0	
Estadio tumoral	Ta	34,5	< 0,05
	T1	64,5	
Recidivas posteriores	No	37,5	< 0,05
	Si	64,3	
Progresión tumoral	No	47,1	< 0,05
	Si	100,0	

**TABLA IV**

RELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL GEN p53 CON LAS CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES (II)

Factor	p53 Negativo	p53 Positivo	Sig. (p)
Número de tumores	1,33± 0,76	2,70 ± 2,64	< 0,01

número de recidivas y el tiempo transcurrido hasta la primera recidiva (Tabla VI). Realizando un análisis multivariado hemos podido comprobar que el único predictor independiente de las recidivas es la sobreexpresión de la proteína p53 con un riesgo relativo de 2,33.

**TABLA V**

RELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL GEN p53 CON LAS RECIDIVAS Y LA PROGRESIÓN TUMORAL

	Nº pacientes	p53 Positivo	p53 Negativo	Sig. (p)
Recidivan	28	18 (64,3%)	10 (35,7%)	< 0,05
No recidivan	32	12 (37,5%)	20 (62,5%)	
Progresan	3	3 (100%)	0 (0,0%)	< 0,05
No progresan	57	27 (47,3%)	30 (52,7%)	

**TABLA VI**

RELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL GEN p53  
CON LAS RECIDIVAS TUMORALES EN LOS PACIENTES  
QUE LAS PRESENTAN

Factor	p53 Negativo	p53 Positivo	Sig. (p)
Número de recidivas	1,50 ± 0,53	2,50 ± 1,65	< 0,01
Días hasta la primera recidiva	431,7 ± 145,8	327,8 ± 46,2	< 0,01

No hemos hallado ninguna relación entre la aparición de las recidivas con: el sexo, la edad, el hábito tabáquico, la presencia de citología previa positiva, el aspecto tumoral macroscópico, la multifocalidad, el grado ni el estadio. Analizando únicamente a los pacientes que presentan recidivas, no hemos hallado ninguna relación entre los factores anteriormente mencionados y el número de recidivas. Únicamente hemos hallado una relación estadísticamente significativa entre el tiempo de aparición de la primera recidiva y el sexo (Tabla VII).

**TABLA VII**

RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE LA PRIMERA  
RECIDIVA Y EL SEXO

Factor	Hombres	Mujeres	Sig. (p)
Días hasta la primera recidiva	320,8 ± 234,2	629 ± 590,8	< 0,01

## DISCUSIÓN

En este estudio hemos intentado averiguar el papel potencial que posee la sobreexpresión de la proteína p53 como elemento de predicción de la aparición de nuevas recidivas tumorales en los pacientes con tumores vesicales superficiales primarios, así como si poseía alguna utilidad en la predicción de un grupo de pacientes que pudieran recidivar de un modo precoz o con un alto número de recidivas. Todo ello nos podría ayudar a tomar decisiones respecto a tratamientos endovesicales más agresivos o protocolos de control y seguimiento más estrechos.

En todos los casos analizados, la detección de la sobreexpresión nuclear de la proteína p53 estuvo limitada a las células tumorales, no observán-

dose en ningún caso la tinción en las células normales, lo cual coincide con la opinión de otros autores<sup>6-10</sup>.

En total, 30 de los 60 casos analizados (50,0%) mostraban una sobreexpresión nuclear de la proteína p53. Estos valores son similares a los descritos en la bibliografía, aunque los valores oscilan entre el 21 y el 61,9% dependiendo de los estudios<sup>6,11</sup>. Desglosando estos datos por estadio, la positividad para la expresión de la proteína p53 en los tumores Ta varía desde el 0%<sup>11,12</sup> hasta el 37%<sup>13</sup>, y en el estadio T1 oscila entre el 9%<sup>6</sup> y el 71%<sup>13</sup>. Los resultados en la bibliografía consultada son muy dispares debido posiblemente a la gran heterogeneidad de los estudios, causada sobre todo por los diferentes criterios de selección de los pacientes, y el gran número de variaciones que existen en la metodología de la técnica inmunohistoquímica utilizada (distintos anticuerpos, diluciones, tiempos y temperaturas de incubación, puntos de corte, etc.)<sup>7,8,14-17</sup>.

Al comparar la sobreexpresión de la proteína p53 con los factores pronósticos mencionados, únicamente hemos hallado una relación estadísticamente significativa con la citología previa, la multifocalidad tumoral, el estadio, las recidivas tumorales, el tiempo libre de enfermedad y la progresión, siendo por lo tanto un factor pronóstico importante a la hora de plantear el tratamiento y las pautas de seguimiento. Al consultar los resultados de otros autores hemos encontrado una gran disparidad en las conclusiones. Así algunos encuentran una clara relación entre el grado y el estadio<sup>18-21</sup>, mientras que otros opinan lo contrario<sup>22,23</sup>. Lo mismo sucede al analizar las recidivas tumorales, existiendo autores que afirman que la sobreexpresión de la proteína p53 está relacionada con la aparición y el número de recidivas<sup>18,24-27</sup>, así como con un menor tiempo libre de enfermedad<sup>26,27</sup>, otorgándole por lo tanto un papel predictivo importante. No obstante, existen ciertos trabajos que preconizan lo contrario<sup>20,22,23,28-30</sup>.

En un estudio realizado por Morris et al.<sup>31</sup> con 179 pacientes con tumores superficiales, observaron que la probabilidad de sufrir una recidiva a los 2, 5 y 10 años del diagnóstico inicial era del 43, 22 y 2% respectivamente, no observándose nuevas recidivas más allá de los 12 años. Asimismo observaron que aquellos pacientes que permane-

cían libres de recidivas durante 2 o más años nunca desarrollaban tumores infiltrantes. En nuestro estudio, los 3 únicos pacientes que progresaron lo hicieron sobre los 9 meses de la aparición del tumor vesical. Ante estos datos y aunque hemos observado la existencia de una relación entre la sobreexpresión de la proteína p53 con la progresión tumoral, tal y como confirman otros autores<sup>18,19,24-27,32,33</sup>, hemos de ser prudentes a la hora de optar por tratamientos más agresivos en aquellos pacientes con tumores vesicales superficiales positivos para la p53, en contra de lo que recomiendan algunos autores<sup>25,32</sup> que indican cirugía radical en este grupo de pacientes. Dado que en nuestro estudio existen 27 pacientes p53 positivos que no progresan, de los cuales 22 tienen un seguimiento superior a los 2 años, habríamos que esperar que no progresen y así haberles ahorrado el tener que sufrir un tratamiento altamente agresivo.

Con todos estos datos, podemos llegar a la conclusión de que la determinación de la proteína p53 en los tumores vesicales superficiales primarios de células transicionales, podría utilizarse como otro factor pronóstico más, haciéndonos extremar las medidas de seguimiento para la detección precoz de recidivas en los pacientes que expresen esta proteína, aunque no creemos que esto implique un tratamiento quirúrgico radical de entrada.

## REFERENCIAS

1. PARKER SL, TONG T, BOLDEN S, WINGO PA: Cancer statistics. *Cancer J Clin* 1997; **47**: 5-27.
2. KIEMENEY LA, WITJES JA, VERBEEK AL, HEIJ-BROEK RP, DEBRUYNE FM: The clinical epidemiology of superficial bladder cancer. Dutch south-east cooperative urological group. *Br J Cancer* 1993; **67**: 806-812.
3. WRIGHT C, MELLON K, JOHNSTON P, LANE DP, HARRIS AL, HORNE CH, NEAL DE: Expression of mutant p53, c-erbB-2 and the epidermal growth factor receptor in transitional cell carcinoma of the human urinary bladder. *Br J Cancer* 1991; **63**: 967-970.
4. SERTH J, KUCZYK MA, BOKEMEYER C, HERVATIN C, NAFE R, TAN HK, JONAS U: p53 immunohistochemistry as an independent prognostic factor for superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Cancer* 1995; **71**: 201-205.
5. SPRUCK CH, OHNESEIT PF, GONZÁLEZ-ZULUETA M, ESRIG F, MIYAO N, TSAI YC, LERNER SP, SCHMUTTE C, YANG AS, COTE R: Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1994; **54**: 784-788.
6. CORDÓN-CARDO C, DALBAGNI G, SÁEZ GT, OLIVA MR, ZHANG ZF, ROSAI J, REUTER VE, PELLICER A: p53 mutations in human bladder cancer: genotypic versus phenotypic patterns. *Int J Cancer* 1994; **56**: 347-353.
7. LIPPONEN PK: Over-expression of p53 nuclear oncoprotein in transitional-cell bladder cancer and its prognostic value. *Int J Cancer* 1993; **53**: 365-370.
8. SARKIS AS, DALBAGNI G, CORDÓN-CARDO C, MELAMED J, ZHANG ZF, SHEINFELD J, FAIR WR, HERR HW, REUTER VE: Association of p53 nuclear overexpression and tumor progression in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1994; **152**: 388-392.
9. ALBAGNI G, PRESTI JC, REUTER VE, ZHANG ZF, FAIR WR, CORDÓN-CARDO C: Molecular genetic alterations of chromosome 17 and p53 nuclear overexpression in human bladder cancer. *Diag Mol Pathol* 1993; **2**: 4-13.
10. ESRIG D, ELMAJIAN D, GROSHEN S, FREEMAN JA, STEIN JP, CHEN SC, NICHOLS PW, SKINNER DG, JONES PA, COTE JR: Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1.259-1.264.
11. MELLON K, WILKINSON S, VICKERS J, ROBINSON MC, SHENTON BK, NEAL DE: Abnormalities in p53 and DNA content in transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1994; **73**: 522-525.
12. CAMEL D, SOINI Y, NUORVA K, KHALIFA A, MANGOUD A, VÄHÄKANGAS K, PÄÄKKÖ P: p53 and c-erbB-2 expression in schistosomal urinary bladder carcinomas and schistosomial cystitis with premalignant lesions. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1994; **424**: 349-355.
13. MOCH H, SAUTER G, MOORE D, MIHATSCH MJ, GUDAT F, WALDMAN F: p53 and erbB-2 protein overexpression are associated with early invasion and metastasis in bladder cancer. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1993; **423**: 329-334.
14. GARDINER RA, WALSH MD, ALLEN V, RAHMAN S, SAMARATUNGA MLTH, SEYMOUR GJ, LAVIN MF: Immunohistological expression of p53 in primary pT1 transitional cell bladder in relation to tumour progression. *Br J Urol* 1994; **73**: 526-532.
15. THOMAS DJ, ROBINSON MC, CHARLTON R, WILKINSON S, SHENTON BK, NEAL DE: p53 expression, ploidy and progression in pT1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1993; **73**: 533-537.
16. FOSSA SD, BERNER AA, JACOBSEN AB, WAEHRE H, KVARSTEIN B, URNES T, OGREID P, BJERKLUND-JOHANSEN TE, SILDE J, NESLAND JM, PETERSEN EO: Clinical significance of DNA ploidy and S-phase fraction and their relation to p53 protein, c-erbB-2 protein and HCG in operable muscle-invasive bladder cancer. *Br J Cancer* 1993; **73**: 572-578.
17. LIPPONEN PK: Interrelationship between expression of p53, proliferating cell nuclear antigen and c-erbB-2 in bladder cancer. *Pathobiol* 1993; **61**: 178-182.
18. TOKTAS G, TURKERI LN, UNLUER E, CALISKAN M, AKSOY B, AKDAS A: Clinical significance of nuclear p53 protein accumulation in bladder cancer. *Int Urol Nephrol* 1999; **31**: 327-334.

19. MALMSTRÖM PU, WIJKSTRÖM H, LUNDHOLM C, WESTER K, BUSCH C, NORLEN BJ: 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian bladder cancer study group. *J Urol* 1999; **4**: 1.124-1.127.
20. INAGAKI T, EBISUNO S, UEKADO Y, HIRANO A, HIROI A, SHINKA T, OHKAWA T: PCNA and p53 in urinary bladder cancer: correlation with histological findings and prognosis. *Int J Urol* 1997; **4**: 172-177.
21. KOPELITOU A, HADJIYANNAKIS M, DIMOPOULOS D, KAMINA S, KRIKONI O, ALEXOPOULOU V, RIGAS C, AGNANTIS NJ: p53 and c-jun expression in urinary bladder transitional cell carcinoma: correlation with proliferating cell nuclear antigen (PCNA) histological grade and clinical stage. *Eur Urol* 1997; **31**: 464-467.
22. WU TT, CHEN JH, LEE YH, HUANG JK: The role of bcl-2, p53, and ki-67 index in predicting tumor recurrence for low grade superficial transitional cell bladder carcinoma. *Urol* 2000; **163**: 758-760.
23. TZAI TS, CHOW NH, LIN JS, YANG WH, TONG YC: The expression of p53 and bcl-2 in superficial bladder transitional cell carcinoma and its role in the outcome of postoperative intravesical chemotherapy. *Anticancer Res* 1998; **18**: 4.717-4.721.
24. MORENO J, LUENGO S, LÓPEZ J, REDONDO E, BLANCO E, FERNÁNDEZ C, SILMI A, RESEL L: Utilidad de la oncoproteína p53 en citología urinaria de arrastre: nuestra experiencia en pacientes con carcinoma vesical superficial de vejiga. *Arch Esp Urol* 1999; **52**: 943-954.
25. TOKTAS G, TURKERI LN, UNLUER E, ATUG F, MURAT C, OZVEREN B, CALISKAN M, AKDAS A: Prognostic significance of p53 protein accumulation in stage pT1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol* 1999; **31**: 437-441.
26. KONG G, SHIN KY, OH YH, LEE JJ, PARK HY, WOO YN, LEE JD: Bcl-2 and p53 expressions in invasive bladder cancers. *Acta Oncol* 1998; **37**: 715-720.
27. POPOV Z, HOZNEK A, COLOMBEL M, BASTUJIGARIN S, LEFRERE-BELDA MA, BELLOT H, ABBOH CC, MAZEROLLES C, CHOPIN DK: The prognostic value of p53 nuclear overexpression and MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 1997; **80**: 1.472-1.481.
28. PFISTER C, MOORE L, ALLARD P, LARUE H, LACOMBE L, TETU B, MEYER F, FRADET Y: Predictive value of cell cycle markers p53, MDM2, p21, and Ki-67 in superficial bladder tumor recurrence. *Clin Cancer Res* 1999; **5**: 4.079-4.084.
29. ZLOTTA AR, NOEL JC, FAYT I, DROWART A, VAN VOOREN JP, HUYGEN K, SIMON J, SCHULMAN CC: Correlation and prognostic significance of p53, p21WAF1/CIP1 and Ki-67 expression in patients with superficial bladder tumors treated with bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy. *J Urol* 1999; **161**: 792-798.
30. OKAMURA T, AKITA H, KAWAI N, TOZAWA K, YAMADAY, KOHRI K: Immunohistochemical evaluation of p53, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and bcl-2 expression during bacillus Calmette-Guerin (BCG) intravesical instillation therapy for superficial bladder cancers. *Urol Res* 1998; **26**: 161-164.
31. MORRIS SB, GORDON EM, SHEARER RJ, WOODHOUSE CRJ: Superficial bladder cancer: for how long should a tumour-free patients have check cystoscopies?. *Br J Urol* 1995; **75**: 193-196.
32. CALISKAN M, TÜRKERI LN, MANSUROGLU B, TOKTAS G, AKSOY B, UNLUER E, AKDAS A: Nuclear accumulation of mutant p53 protein: a possible predictor of failure of intravesical therapy in bladder cancer. *Br J Urol* 1997; **79**: 373-377.
33. CASETTA G, GONTERO P, RUSSO R, PACCHIONI D, TIZZANI A: p53 expression compared with other prognostic factors in OMS grade-I stage-Ta transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 1997; **32**: 229-236.

---

Dra. V. Menéndez López  
 Avd. Escandinavia, 63 M.P. 7  
 03130 Santa Pola (Alicante)

(Trabajo recibido 17 Marzo de 2000)