

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**FACULTAT DE MEDICINA**

**DEPARTAMENT DE CIRURGIA**

**"Carcinoma transicional superficial inicial de la  
bufeta urinària: anàlisi dels factors pronòstics i  
proposta de classificació en grups de risc"**

**Tesi realitzada per Fèlix Millán Rodríguez per a optar al grau de  
Doctor en Medicina i Cirurgia**

**Any 2001**

Seguint la normativa aprovada per la Comissió de Doctorat de la Universitat Autònoma de Barcelona en la sessió del 6 de febrer de 1997, aquesta Tesi Doctoral es presenta com a compendi de publicacions, després d' haver estat autoritzada per la mateixa comissió en la sessió que va tenir lloc el dia 10 de juliol de 2000.

Les referències bibliogràfiques de les publicacions són les següents:

- Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodríguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* **163**: 73-78, 2000.
  
- Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodríguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* **164**: 680-684, 2000.

## ÍNDEX

- Abreviatures	5
- Introducció	6
- Objectius	11
- Pacients i Mètodes	12
- Pacients	12
- Tècnica quirúrgica	12
- Avaluació histològica	13
- Tractament adjuvant	13
- Seguiment	14
- Variables estudiades	14
- Anàlisi estadística	15
- Resultats	17
- Característiques dels pacients	17
- Objectiu 1.1: Factors pronòstics de Recurrència	19
- Objectiu 1.2: Factors pronòstics de Progressió	23
- Objectiu 1.3: Factors pronòstics de	
Mortalitat específica per tumor	27
- Objectiu 2: Classificació en Grups de Risc	30

- Discussió	39
- Factors pronòstics de Recurrència	39
- Factors pronòstics de Progressió	42
- Factors pronòstics de Mortalitat	43
- Classificació en Grups de Risc	44
- Conclusions	52
- Del primer objectiu	52
- Del segon objectiu	52
- Bibliografia	53
- Còpia dels articles publicats	59

## ABREVIATURES

BCG	Bacillus Calmette-Guerin
BMN	Biòpsia múltiple normatitzada
CIS	Carcinoma in situ
CCT	Carcinoma de cèl·lules transicionals
FP	Factors pronòstics
I col·	I col·laboradors
RTU	Resecció transuretral
TV	Tumor vesical
TVS	Tumor vesical superficial
TVSI	Tumor vesical superficial inicial

## INTRODUCCIÓ

El càncer de bufeta urinària ocupa el setè i quinzè ordre de freqüència entre les malalties neoplàsiques al baró i la dona respectivament<sup>1</sup>, essent més alta la incidència als països desenvolupats. El tipus histològic més freqüent és el CCT. Independentment de la histologia, el càncer vesical es pot classificar en infiltrant o superficial en funció que hi hagi o no invasió de la capa muscular. D'altra banda, segons l'aparició cronològica del càncer es pot parlar d'inicial al moment del primer diagnòstic o recurrent quan reapareix després de tractar l'episodi inicial. L'estudi d'aquesta tesi se centrarà en els TVSI la histologia dels quals sigui un CCT.

A l'hora d'estudiar el comportament dels TVSI o de qualsevol altra patologia, és interessant conèixer els factors que influeixen en l'evolució de la malaltia, per poder establir un pronòstic i dissenyar estratègies de tractament i seguiment. Aquesta informació s'obté mitjançant els FP, que no s'han de confondre amb els factors de risc. L'objectiu d'aquests últims és l'inici de la malaltia i el coneixement de les característiques associades a un major risc de patir-la. En relació als TVSI, els factors de risc coneguts serien el tabac, l'exposició a substàncies tòxiques d'indústries químiques, petrolieres, de pintures, plàstics, tèxtils o fotogràfiques<sup>2-4</sup>. D'altra banda, l'objectiu dels FP és conèixer el valor dels factors clínics i biològics en la predicció de la mort o altres resultats clínics de la malaltia. El coneixement dels FP és de gran utilitat perquè es pot conèixer el futur i l'evolució d'una malaltia a través de certes característiques dels pacients. D'aquesta forma, es poden dissenyar tàctiques de seguiment i tractament i es poden identificar els malalts més susceptibles de beneficiar-se de les intervencions més eficaces. El disseny més empleat per tal

d' estudiar els FP és un estudi de cohorts retrospectiu<sup>5</sup>. En el cas dels TVSI, com en altres tipus de càncers, les variables més importants de les que dependrà el pronòstic i l' evolució de la malaltia són la recurrència, la progressió i la mortalitat per tumor. Han estat molts els autors que han estudiat l' evolució dels TVS, bé sigui analitzant la recurrència<sup>6-13</sup>, la progressió<sup>14</sup>, la mortalitat per tumor<sup>15-16</sup> o una combinació dels mateixos<sup>17-19</sup>. Tot i això, aquests estudis presenten certa heterogeneïtat entre ells perquè alguns només han estudiat els tumors inicials<sup>7,8,13,15-18</sup>, i altres han avaluat conjuntament tumors inicials i recurrents<sup>6,9-12,14,19</sup>. Altres aspectes que fan que siguin estudis diferents són el tractament o no dels tumors vesicals amb instil·lacions intravesicals de fàrmacs, que el número de pacients estudiats fluctuï entre sèries petites o grans estudis multicèntrics<sup>8,17-19</sup>, o fins i tot que algunes variables com el grau tumoral hagin estat estudiades de forma diferent<sup>6,8</sup>. Per tot això, si es vol plantejar un estudi per avaluar els possibles FP dels TVSI, davant aquesta disparitat de característiques i probables factors implicats, és necessari que el mateix sigui dut a terme mitjançant una anàlisi multivariant. Malgrat tot, molts d' aquests estudis han estat basats només en una anàlisi univariant<sup>20,29</sup>.

Un cop determinats els FP d' una malaltia, es pot establir un pronòstic i dissenyar unes estratègies de tractament i seguiment mitjançant la creació d' uns grups de risc basats en la combinació dels diferents FP. Encara que com s' ha vist hi ha bastants treballs publicats sobre FP, no són tants els autors que han proposat una classificació dels TVSI en diferents grups de risc<sup>7,33-35</sup>. Aquests grups de risc no tan sols han d' estar basats en els FP sinó que també han de servir per poder predir la possible evolució del tumor, així com permetre el disseny d' esquemes de seguiment i tractament. No obstant això, s' han

descriu algunes mancances en estudis sobre càncer vesical superficial i altres tipus de tumors urològics<sup>36-37</sup>. D'aquesta forma Steineck i col.<sup>36</sup> van veure que al 54% dels estudis publicats sobre càncer de pròstata que avaluaven la supervivència no s'havia definit prèviament en què consistia aquest paràmetre. A més a més, a la majoria de treballs sobre TVS les principals variables estudiades eren la recurrència i la progressió, no havent estudis sobre la mortalitat per tumor. El motiu d'aquest fet per a Kalish i col.<sup>37</sup> és que la malaltia invasiva només es desenvolupa a un número petit de pacients. Per això, per tal de trobar diferències estadísticament significatives es necessita un gran número de pacients durant un seguiment llarg per assolir una potència estadística suficient. D'altra banda, habitualment s'assumeix que la recurrència s'associa amb un risc més alt de progressió de la malaltia per la qual cosa acaba sent l'única variable estudiada. Aquesta teoria va ser refutada també per Kalish i col. ja que van demostrar que el risc d'invasió és independent de la recurrència prèvia<sup>37</sup>. Per aquesta raó, aquests autors defensen que una de les principals variables que s'han d'analitzar en un estudi sobre TVS és la progressió de la malaltia. Desafortunadament, al fet que són pocs els estudis sobre TVSI que han dissenyat uns grups de risc, s'ha d'afegir que aquests sobretot s'han centrat en la variable recurrència, per la qual cosa no s'han dissenyat mai uns grups de risc de TVSI que tinguin present la progressió i la mortalitat de la malaltia.

Per a un malalt afecte de TVSI, la recurrència només comporta el fet d'haver-se de sotmetre a una RTU del tumor, mentre que la progressió o la mortalitat per la malaltia interferirà més el pronòstic i la qualitat de vida perquè implica la realització d'una cistectomia o la mort del malalt. Donat que no hi han treballs



on s' hagin dissenyat uns grups de risc de TVSI enfocats de cara a la progressió i la mortalitat per tumor, pot ser d' un gran interès un estudi per establir-los. Tot i que és difícil construir una classificació de grups de risc que inclogui les possibles evolucions de totes les hipotètiques combinacions de variables determinants, considerem que una classificació ideal hauria de tenir present els següents punts:

- El número de subjectes emprats a l' estudi ha de ser elevat, i el temps de seguiment llarg per tal de tenir una potència estadística suficient per a analitzar successos poc freqüents com la mortalitat per tumor.
- L' estudi ha de ser realitzat mitjançant una anàlisi multivariant per tal de detectar els possibles efectes de confusió i interacció entre les variables estudiades.
- Ha d' estar basada a partir d' uns FP determinats prèviament.
- A l' hora del disseny no s' ha de donar el mateix pes a cada FP, sinó que ha d' estar basat en el risc dels FP avaluat a l' anàlisi multivariant prèvia.
- Ha de contemplar les diferents evolucions en quant a recurrència, progressió i mortalitat però insistint en aquestes dues últimes variables que són les que realment marquen el pronòstic de la malaltia.
- Ha de ser útil, per la qual cosa el número final de grups de risc ha de ser un equilibri entre un mínim que garanteixi la representació de totes les possibles evolucions i un màxim no excessiu per planejar estratègies senzilles de seguiment i tractament.

Per tot això, aquesta tesi vol contribuir al coneixement dels FP del TVSI així com a l'establiment d'una classificació en grups de risc tal com s'enuncia en els següents objectius.

## OBJECTIUS

1.- Conèixer quines d' aquestes variables dels TVSI estan relacionades amb la posterior recurrència, progressió i mortalitat específica per tumor:

- multiplicitat tumoral
- volum tumoral
- grau tumoral
- estadi tumoral
- associació a CIS
- associació a displàsia
- tractament amb instil·lacions vesicals

2.- Dissenyar una classificació en grups de risc dels TVSI basada en els FP establerts a l' objectiu 1, que pugui predir una possible evolució en quant a recurrència però sobretot progressió i mortalitat específica per tumor i que sigui senzilla i clínicament útil per tal d' establir estratègies de seguiment i tractament.

## PACIENTS I MÈTODES

### Pacients

Entre novembre de 1968 i desembre de 1996 van ser tractats 5095 pacients per TV al Servei d' Urologia de la Fundació Puigvert de Barcelona. De tots ells 2829 (55%) van ser TVS i d' aquests el 82% (2324 casos) eren TVSI. Aquests últims malalts van ser tractats mitjançant una RTU del tumor però només a 1631 (70%) va afegir-se també la realització d' una BMN. Van ser considerats com superficials aquells tumors estadi Ta o T1 segons la classificació pel sistema TNM del càncer de bufeta urinària<sup>10</sup>. Dels 2324 TVSI, 42 eren casos de CIS primari i 60 no eren CCT, per la qual cosa només van quedar 1529 pacients afectes de TVSI que van ser tractats realitzant-se una RTU del tumor i una BMN.

### Tècnica quirúrgica

El tractament quirúrgic endoscòpic dels TV mitjançant RTU més BMN està protocol·litzat al Servei d' Urologia de la Fundació Puigvert<sup>30</sup>. De primer, es realitza una cistoscòpia amb panendoscopi seguida de la presa de les BMN amb una pinça flexible. Les biòpsies es prenen d' àrees d' aspecte normal de les següents zones: trígon, retrotrígon, paret lateral dreta, paret lateral esquerra, cúpula i uretra prostàtica als barons. A continuació, es coagulen les àrees biopsiades amb un elèctrode. Seguidament, s' introdueix un resector amb beina senzilla, utilitzant una doble beina amb sistema d' aspiració contínua en els casos de gran volum tumoral. Un sistema per a avaluar el volum tumoral és calcular el número de vegades que el tumor multiplica la nansa de resecció,

sabent que aquesta mesura 1 cm. Aquells casos de TV que ocupen més d' un 70% de les parets vesicals són considerats com papil·lomatosi vesical. La resecció es comença amb l' exèresi de les papil·les tumorals. Un cop arribats a la base del tumor es procedeix a resecar les capes musculars subjacents fins a greix per tal d' assegurar uns marges nets de resecció i també per a disposar de material avaluable suficient per a catalogar el tumor com superficial.

### **Avaluació histològica**

Un dels problemes podria ser la dificultat per distingir entre CIS i displàsia. En aquest cas, és el grau d' atipia nuclear el que s' ha utilitzat per distingir ambdues lesions<sup>31-32</sup>. El CIS és similar al grau 3 tumoral però amb un creixement pla mentre que la displàsia és una lesió plana amb menys atipia.

### **Tractament adjuvant**

Dels 1529 pacients avaluats el 32% va rebre tractament amb instil·lacions intravesicals. Des de l' any 1989 tots els malalts diagnosticats de TVS grau 3 i/o CIS van rebre tractament amb instil·lacions intravesicals de BCG. La indicació d' instil·lacions de BCG en altres situacions o bé el tractament intravesical amb quimioteràpics (principalment mitomicina C, thiotepa o doxorubicina) es va realitzar d' acord amb el criteri de l' uròleg. Un 15% dels malalts van rebre tractament amb BCG, concretament l' 1% dels grau 1, el 4.5% dels grau 2, el 43% dels grau 3, el 52% dels CIS i el 21% de displàsies. D' altra banda, un 6% dels pacients van rebre mitomicina C, un 5.5% thiotepa, un 3.5% doxorubicina i un 2% un altre tipus de fàrmac.

## Seguiment

El primer control es va realitzar amb cistoscòpia més presa de citologia als 4 mesos. Si no hi havia recidiva tumoral, es procedia a realitzar alternativament ecografia vesical més citologia versus cistoscòpia més citologia cada 4 mesos els 2 primers anys i després cada 6 mesos. A més a més, es va practicar una urografia endovenosa al moment del diagnòstic i després bianual per tal de diagnosticar possibles tumors metàcrans del tracte urinari superior. El seguiment mitjà de tots els malalts va ser de 4.2 anys.

## Variables estudiades

1.-Per l' estudi del primer objectiu (primer treball).

. Les variables dependents objectiu de l' estudi van ser:

- La recurrència, entesa com l' aparició d' un altre TV al mateix o diferent lloc, després de la RTU.
- La progressió, entesa com un augment d' estadi cap a T2, T3 o T4 segons la classificació TNM<sup>10</sup>.
- La mortalitat específica tumoral, entesa com la mort del malalt deguda directament a l' evolució del TV

Les variables independents que van ser avaluades com a possibles FP són:

- El grau tumoral de la mostra remesa per estudi patològic, classificat com grau 1, grau 2 o grau 3.
- L' estadi tumoral de la mostra remesa per estudi patològic, classificat com Ta o T1.
- La presència de CIS a una o varies de les biòpsies de la BMN, classificada com presència o absència de CIS.

- La presència de displàsia a una o vàries de les biòpsies de la BMN, classificada com presència o absència de CIS.
- La multiplicitat tumoral classificada com únic si només hi ha un tumor o múltiple si hi ha 2 o més TV.
- El volum tumoral valorat cistoscòpicament i classificat com inferior a 3 cm o superior a 3 cm.
- La realització de tractament adjuvant amb instil·lacions intravesicals classificat com no va rebre cap tractament, va rebre tractament amb BCG o va rebre tractament diferent a BCG.

2.-Per l' estudi del segon objectiu (segon treball).

Les variables dependents objectiu de l' estudi van ser la recurrència, la progressió i la mortalitat específica tumoral.

Com variables independents per dissenyar els grups de risc es van triar les variables independents de l' objectiu 1 que van resultar significatives a l' anàlisi multivariant i per la qual cosa van ser considerades FP.

### **Anàlisi estadística**

1.-Del primer objectiu (primer treball).

Va realitzar-se un estudi analític, observacional, longitudinal i retrospectiu de la cohort de 1529 malalts diagnosticats de TVSI i que van ser tractats mitjançant RTU més BMN. L' estimació de la distribució acumulativa de l' interval lliure de malaltia als diferents grups va realitzar-se mitjançant l' anàlisi de supervivència pel mètode de Kaplan-Meier. D' altra banda, l' anàlisi multivariant de les dades es va realitzar mitjançant la prova de regressió de Cox segons el model de

riscos proporcionals i amb una selecció per etapes progressives. Ambdues proves es van fer de forma bilateral i els riscos resultants es van presentar en forma d' odds ratio amb el seu interval de confiança del 95%.

2.-Del segon objectiu (segon treball).

Com que l' objectiu principal de la classificació en grups de risc era la capacitat per a discernir progressió i mortalitat específica tumoral, es va agafar el FP amb major risc de progressió i mortalitat d' entre tots els avaluats al primer treball. Es van fer grups de risc seguint la classificació d' aquesta variable i les altres variables pronòstiques van ser estratificades a partir de la primera. L' estimació de la distribució acumulativa de l' interval lliure de progressió, mortalitat específica o recurrència en els diferents grups de risc es va realitzar per mitjà de l' anàlisi de supervivència de Kaplan-Meier. El risc relatiu de cadascú dels grups de risc per evolucionar cap a la progressió, la mortalitat específica o la recurrència es va analitzar amb la regressió de Cox seguint un model de riscos proporcionals i amb una selecció per etapes progressives. Totes dues proves van ser realitzades de forma bilateral i els riscos es van presentar amb el seu interval de confiança del 95%. A partir d' aquests riscos es van dissenyar unes taules del temps de progressió, mortalitat i recurrència segons els diferents grups de risc.

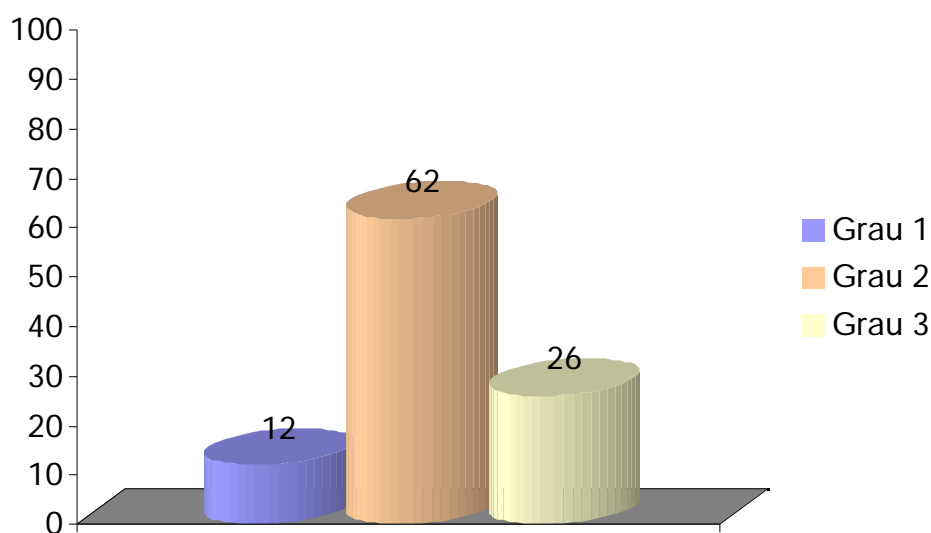


## RESULTATS

### Característiques dels pacients

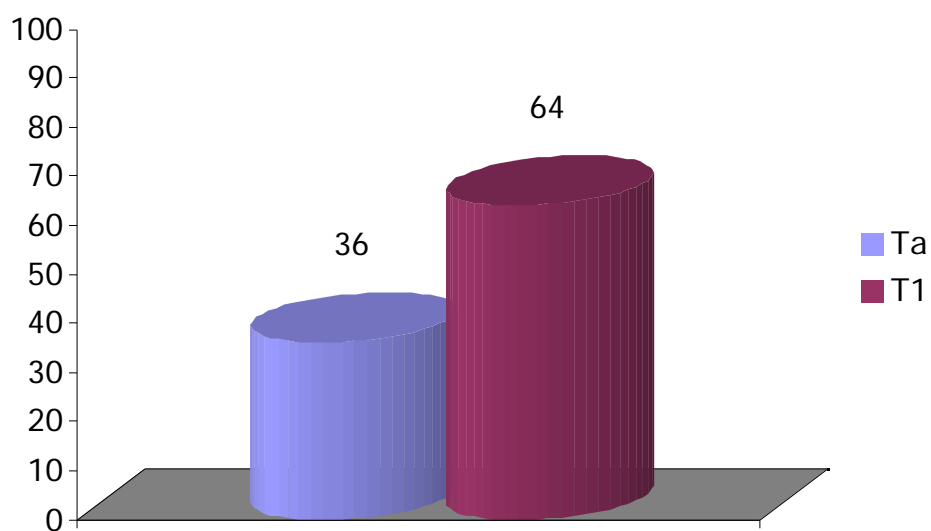
El 89% dels pacients estudiats eren barons, essent l'edat mediana de 64 anys (percentil 25, 57 anys i percentil 75, 71 anys). La distribució segons el grau histològic del CCT va ser d'un 12% els grau 1, un 62% els grau 2 i un 26% els grau 3.

*Figura 1: Grau tumoral en percentatge*



Un 64% dels casos eren un estadi T1 mentre que el 36% eren Ta. La BMN va trobar una associació a displàsia d'un 26.5% i una associació a CIS del 19%. Aquests últims, un 57% eren casos de CIS multifocal.

**Figura 2: Estadi tumoral en percentatge**



La relació entre grau i estadi queda reflectida a la següent taula, on es veu que els tumors més freqüents són els grau 2 T1 que representen un 40% del total de la sèrie.

**Taula 1: Relació grau – estadi**

	Estadi Ta	Estadi T1	Total
Grau 1	158 (10%)	27 (2%)	185 (12%)
Grau 2	325 (21%)	617 (40%)	942 (62%)
Grau 3	63 (4%)	337 (22%)	400 (26%)
Total	546 (36%)	981 (64%)	1527 (100%)

## Objectiu 1.1: Factors pronòstics de Recurrència

Segons l'anàlisi multivariant mitjançant la regressió de Cox les variables significatives en quant a recurrència i que per tant poden ser considerades FP van ser:

- La multiplicitat tumoral
- El volum del tumor
- L'associació a CIS
- El tractament amb instil·lacions intravesicals de BCG

Ni el grau, ni l'estadi ni l'associació a displàsia van ser FP de recurrència. Els riscos amb el seu interval de confiança del 95% dels FP s'exposen a la taula 2. S'observa que els malalts amb tumors múltiples tenen el doble de risc de patir una recurrència que els malalts amb tumors únics. D'altra banda, els tumors de volum gran o aquells associats a CIS tenen un 60% més de risc de recórrer que els de petit volum o els que no s'associen a CIS. Finalment, aquells pacients que han estat tractats amb instil·lacions de BCG han presentat un 61% menys de recurrència que els no tractats, mentre que en els tractats amb instil·lacions diferents a BCG la disminució de la recurrència ha estat d'un 24%.

*Taula 2: Factors pronòstics de recurrència*

Factor pronòstic	Odds Ratio	IC95%
Multiplicitat		
Tumor únic	1	
Tumor múltiple	2	1.6-2.4
Volum tumoral		
Inferior a 3 cm	1	
Superior a 3 cm	1.65	1.3-2
Associació a CIS		
No	1	
Sí	1.6	1.2-2.2
Instil·lacions intravesicals		
No	1	
Altres	0.76	0.6-1
BCG	0.39	0.27-0.56

Les corbes de Kaplan-Meier de l'aparició de la recurrència segons les variables pronòstiques són les següents:

Figura 3: Recurrència segons la multiplicitat tumoral (log rank test,  $p=0.00001$ )

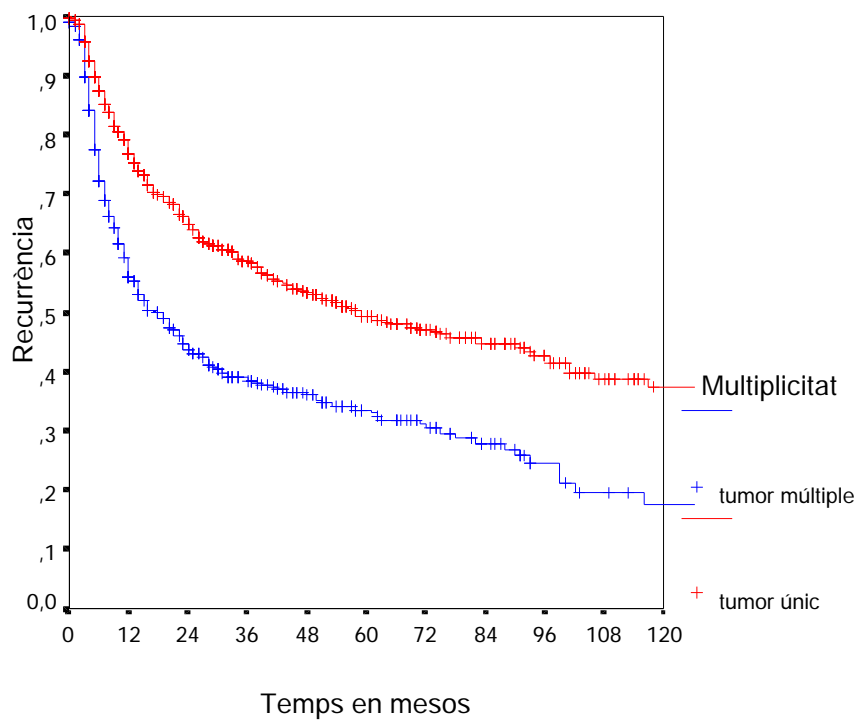


Figura 4: Recurrència segons el volum tumoral (log rank test,  $p=0.00001$ )

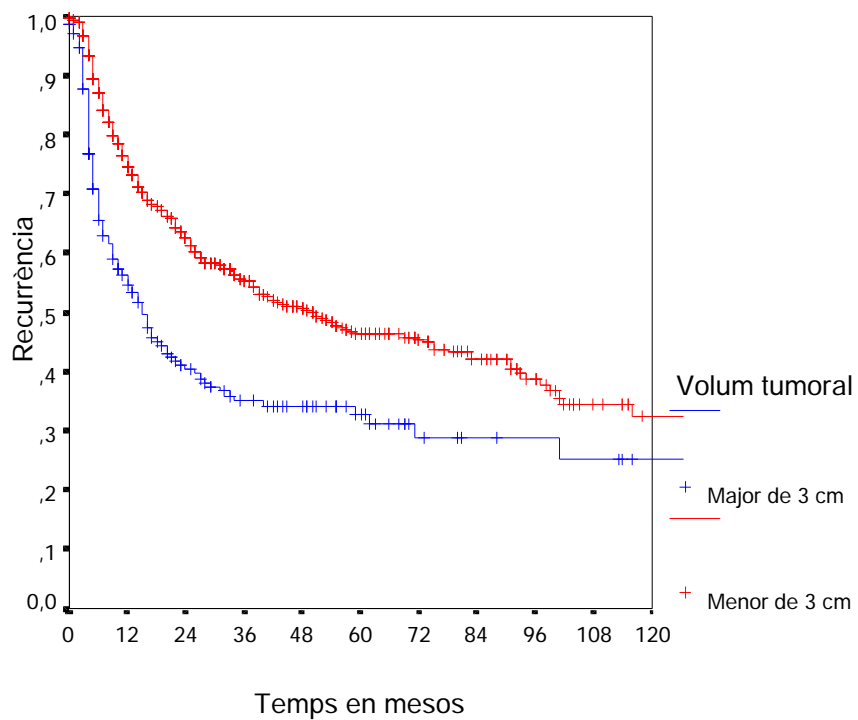


Figura 5: Recurrència segons associació a CIS (log rank test,  $p=0.12$ )

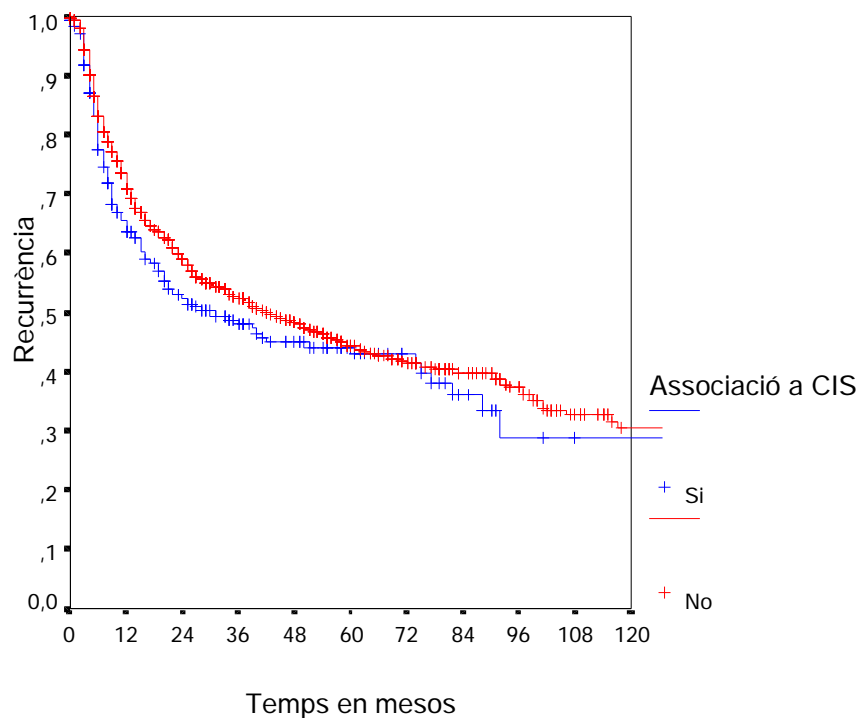
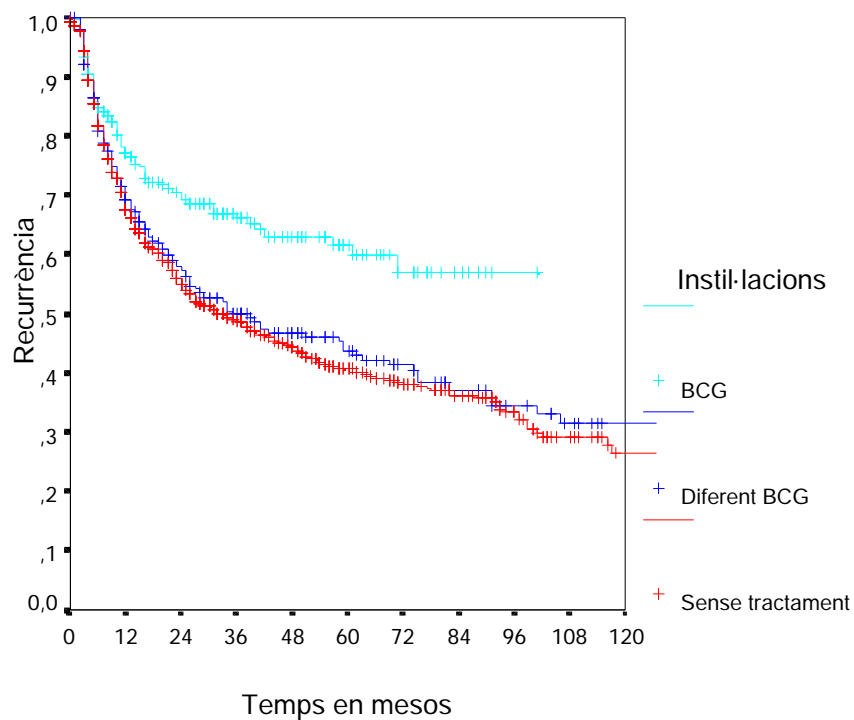


Figura 6: Recurrència segons el tractament amb instil·lacions intravesicals (log rank test,  $p=0.0002$ )



## Objectiu 1.2: Factors pronòstics de Progressió

L' anàlisi multivariant mitjançant la regressió de Cox va trobar que les variables significatives en quant a progressió i que per la qual cosa són considerades FP van ser:

- La multiplicitat tumoral
- El volum del tumor
- El grau del tumor
- L' associació a CIS
- El tractament amb instil·lacions de BCG

Ni l' estadi ni l' associació a displàsia van ser FP de progressió. Els riscos amb el seu interval de confiança del 95% dels FP s' exposen a la taula de la pàgina següent.

Els resultats de l' anàlisi multivariant (taula 3) evidencien que els tumors múltiples i els tumors associats a CIS tenen el doble de risc de progressió que els tumors únics o els no associats a CIS (1.9 i 2.1 respectivament). D' altra banda, els tumors més grans de 3 cm tenen un 70% més de risc de progressió que els tumors més petits. Tanmateix, el FP de progressió més important és el grau tumoral, concretament el grau 3 perquè els pacients amb TVSI grau 3 tenen un risc de gairebé 20 vegades més de progressió que els tumors grau 1 i gairebé 7 vegades més (19.9 / 3) que els tumors grau 2. Finalment, els malalts que han estat tractats amb instil·lacions de BCG presenten una disminució del

70% del risc de progressió comparats amb els malalts que no han estat tractats.

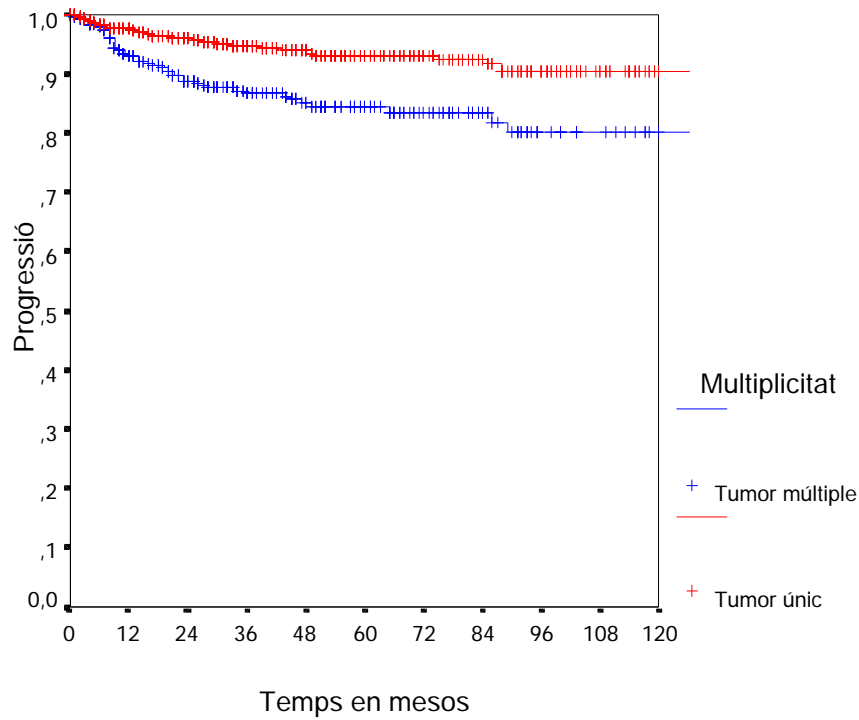
*Taula 3: Factors pronòstics de progressió*

Factor pronòstic	Odds ratio	IC95%
Multiplicitat		
Tumor únic	1	
Tumor múltiple	1.9	1.1-3.2
Volum tumoral		
Inferior a 3 cm	1	
Superior a 3 cm	1.7	1-3
Grau del tumor		
Grau 1	1	
Grau 2	3	0.4-22.8
Grau 3	19.9	2.6-150
Associació a CIS		
No	1	
Sí	2.1	1.1-4
Instil·lacions intravesicals		
No	1	
Altres	1.3	0.7-2.5
BCG	0.3	0.1-0.7



Les corbes de Kaplan-Meier d'aparició de la progressió segons aquestes variables pronòstiques són les següents:

**Figura 7: Progressió segons la multiplicitat tumoral (log rank test,  $p=0.0001$ )**



**Figura 8: Progressió segons el volum tumoral (log rank test,  $p=0.002$ )**

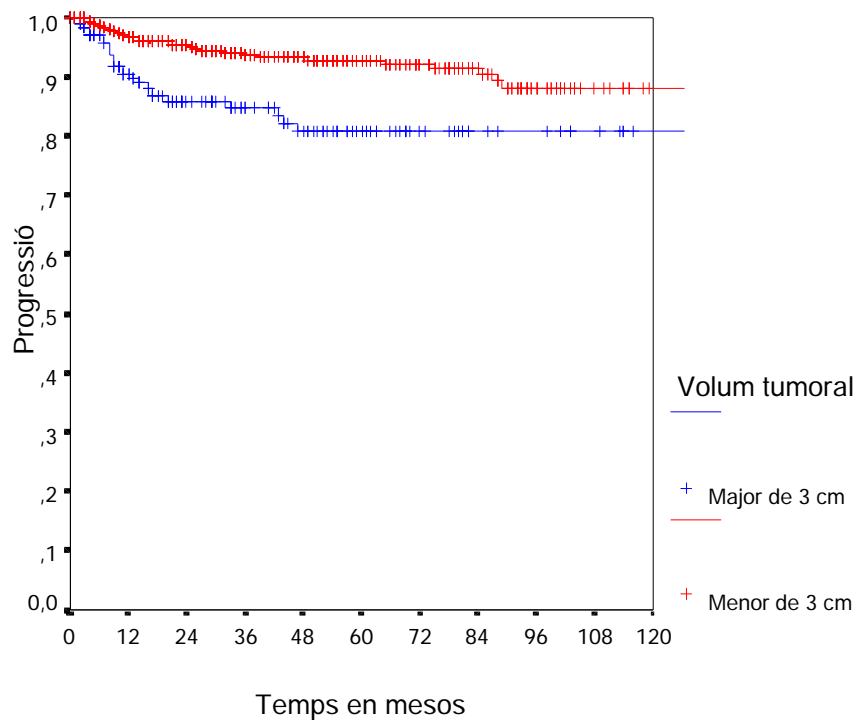


Figura 9: Progressió segons el grau tumoral (log rank test,  $p=0.00001$ )

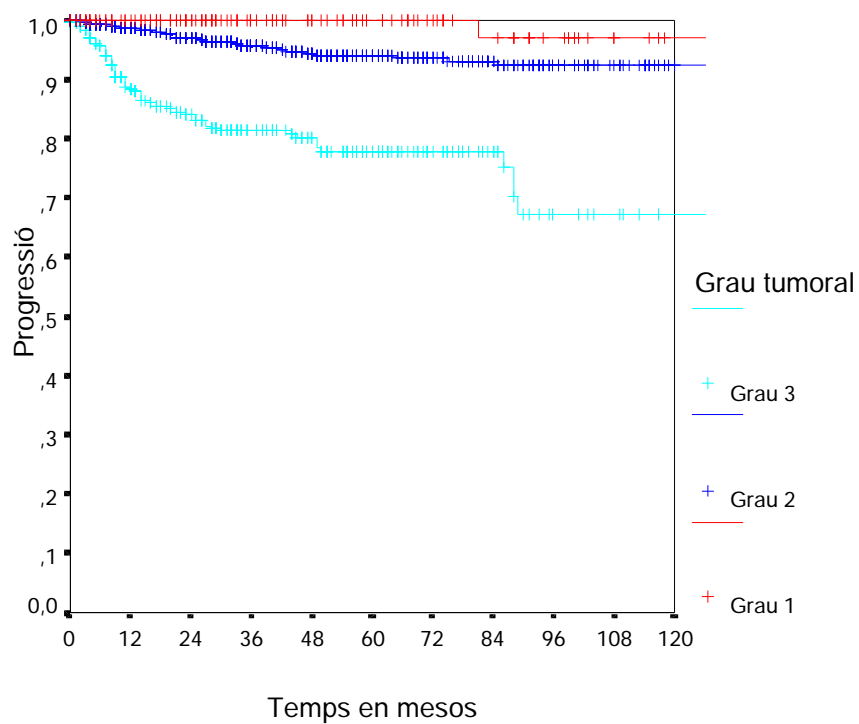


Figura 10: Progressió segons l' associació a CIS (log rank test,  $p=0.00001$ )

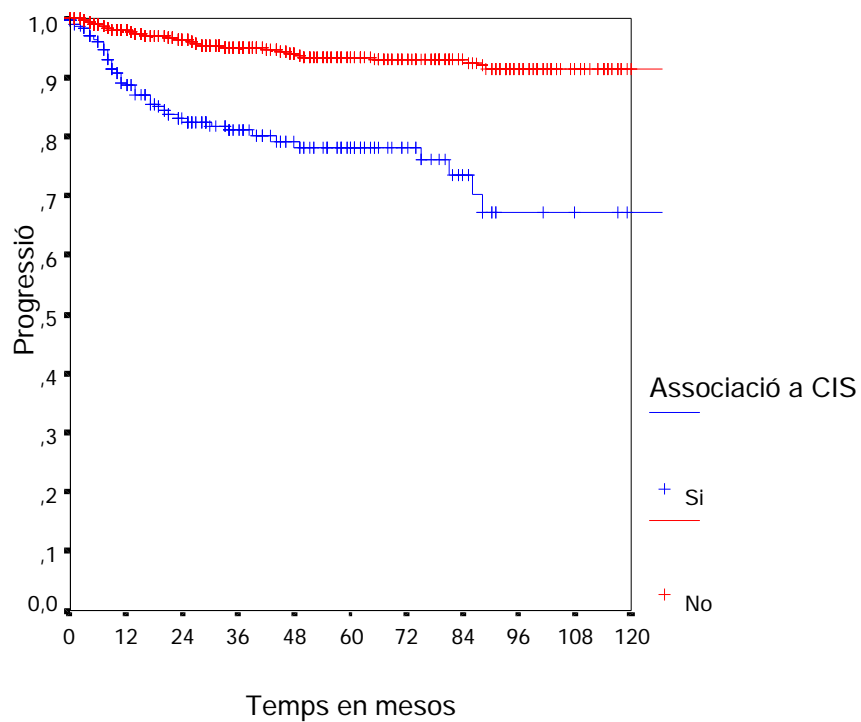
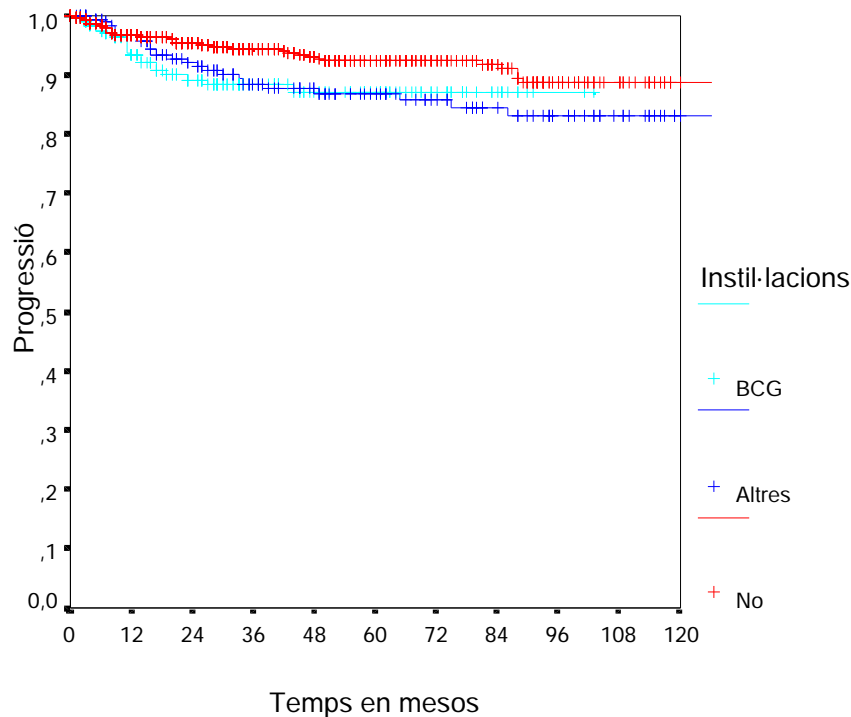


Figura 11: Progressió segons les instil·lacions intravesicals (log rank test,  $p=0.11$ )



### Objectiu 1.3: Factors pronòstics de Mortalitat específica per tumor

Segons l'anàlisi multivariant mitjançant la regressió de Cox les variables significatives en relació a mortalitat específica per tumor i que per tant poden ser considerades FP van ser:

- El grau tumoral
- L'associació a CIS

Ni l'estadi, ni l'associació a displàsia, ni la multiplicitat, ni el volum del tumor, ni el tractament amb instil·lacions intravesicals van ser FP de mortalitat

específica per tumor. Els riscos amb el seu interval de confiança del 95% dels factors pronòstics són els següents:

*Taula 4: Factors pronòstics de mortalitat específica per tumor*

Factors pronòstics	Odds ratio	IC95%
Grau tumoral		
Grau 1	1	
Grau 2	1.7	0.2-13.9
Grau 3	14	1.8-109
Associació a CIS		
No	1	
Sí	3	1.4-6.6

Estudiant aquesta taula es pot comprovar que els malalts amb TVSI associat a CIS tenen 3 vegades més de risc de morir per la malaltia que els malalts que no tenen CIS associat. D'altra banda, igual que passava amb la progressió, el principal FP de mortalitat específica per tumor és el grau, concretament el grau 3 ja que tenen un risc de morir pel tumor 14 cops més gran que els malalts amb un tumor grau 1 i 8 vegades més ( $14/1.7$ ) que els tumors grau 2.

Les corbes de Kaplan-Meier de mortalitat específica per tumor segons aquestes variables pronòstiques són les següents:

Figura 12: Mortalitat específica per tumor segons associació a CIS (log rank test,  $p=0.00001$ )

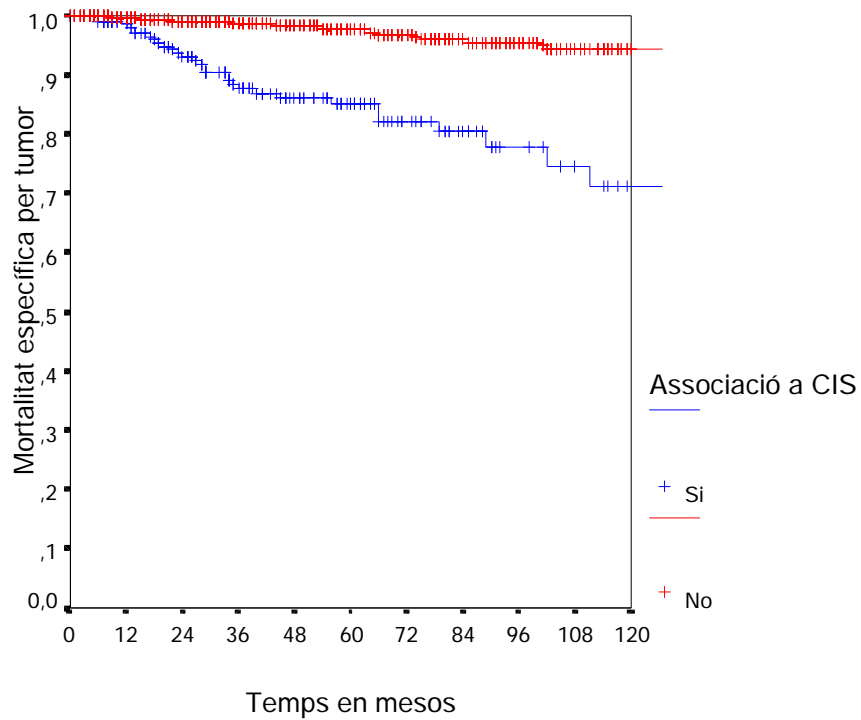
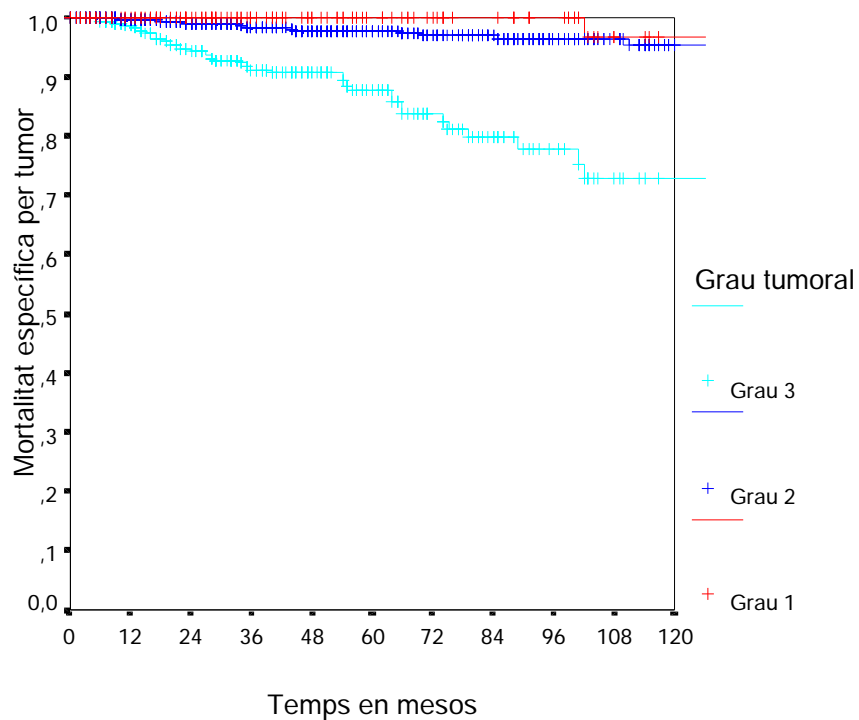


Figura 13: Mortalitat específica per tumor segons grau tumoral (log rank test,  $p=0.00001$ )



## Objectiu 2: Classificació en Grups de Risc

Els dos paràmetres principals pels que s' havien de dissenyar els grups de risc eren la progressió i la mortalitat per tumor. Com que el FP més important de progressió i mortalitat per tumor és el grau, els grups de risc es van començar a dissenyar en funció del mateix. Primerament, es va decidir d' incloure els pacients amb TVSI grau 3 al grup d' alt risc independentment de l' associació a altres FP. D' altra banda, quan es van analitzar els TVSI grau 1 i 2 es va veure una pitjor evolució a aquells associats a CIS, per la qual cosa qualsevol TVSI associat a CIS independentment del seu grau es va incloure també al grup d' alt risc. Per seguir definint els grups de risc quedaven per distribuir els TVSI grau 1 o 2 sense CIS associat. A aquest grup es va veure una evolució diferent en funció de la multiplicitat i de l' estadi. Així, es va comprovar que els TVSI múltiples grau 2 estadi T1 tenien una progressió del 9.3% i una mortalitat per tumor del 4.5%. Aquests percentatges tot i que no eren tan elevats com els dels tumors grau 3 o els associats a CIS eren molt allunyats de la resta de tumors grau 1 o 2, per la qual cosa es va decidir d' incloure també aquest subgrup al grup d' alt risc. D' aquesta forma va quedar establert definitivament el grup d' alt risc: TVSI grau 3, qualsevol TVSI associat a CIS independentment del grau o TVSI múltiples grau 2 estadi T1. A l' hora de definir els grups de risc baix i mig es va veure que dels TVSI restants hi havia uns que mai no progressaven ni morien pel tumor, per la qual cosa es va decidir de definir el grup de baix risc amb aquests tumors que són: TVSI grau 1 estadi Ta i els TVSI únics grau 1 estadi T1. Finalment, els TVSI restants es van incloure com a grup de risc mig:

TVSI múltiples grau 1 estadi T1, TVSI grau 2 estadi Ta i TVSI únics grau 2 estadi T1. La classificació definitiva queda recollida a la següent taula:

*Taula 5: Classificació dels grups de risc dels TVSI*

Grup de risc	TVSI que el componen	Freqüència
Risc Baix		11.5%
	Grau 1 estadi Ta	
	Grau 1 estadi T1 únics	
Risc Mig		44.6%
	Grau 1 estadi T1 múltiples	
	Grau 2 estadi Ta	
	Grau 2 estadi T1 únics	
Risc Alt		43.9%
	Grau 2 estadi T1 múltiples	
	Grau 3 estadi Ta	
	Grau 3 estadi T1	
	Qualsevol associat a CIS	

L' estudi de supervivència mitjançant la prova de Kaplan-Meier va trobar diferències estadísticament significatives entre tots 3 grups en quant a progressió, mortalitat per tumor i recurrència (log rank test  $p < 0.05$ ). Aquests resultats s' evidencien gràficament a les corbes de Kaplan-Meier que s' exposen a continuació.

Figura 14: Progressió segons els grups de risc (log rank test  $p < 0.05$ )

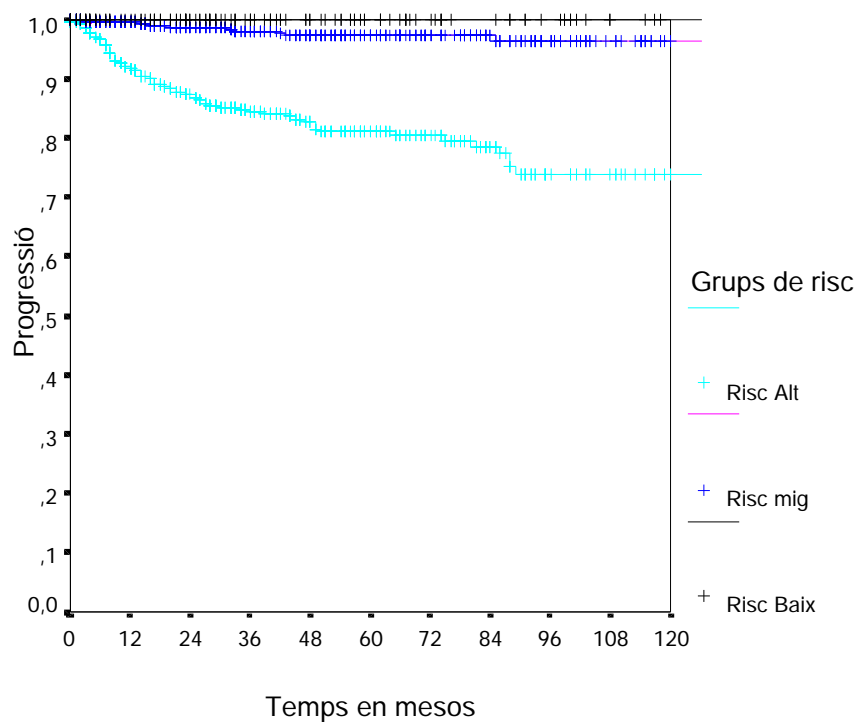


Figura 15: Mortalitat per tumor segons els grups de risc (log rank test  $p < 0.05$ )

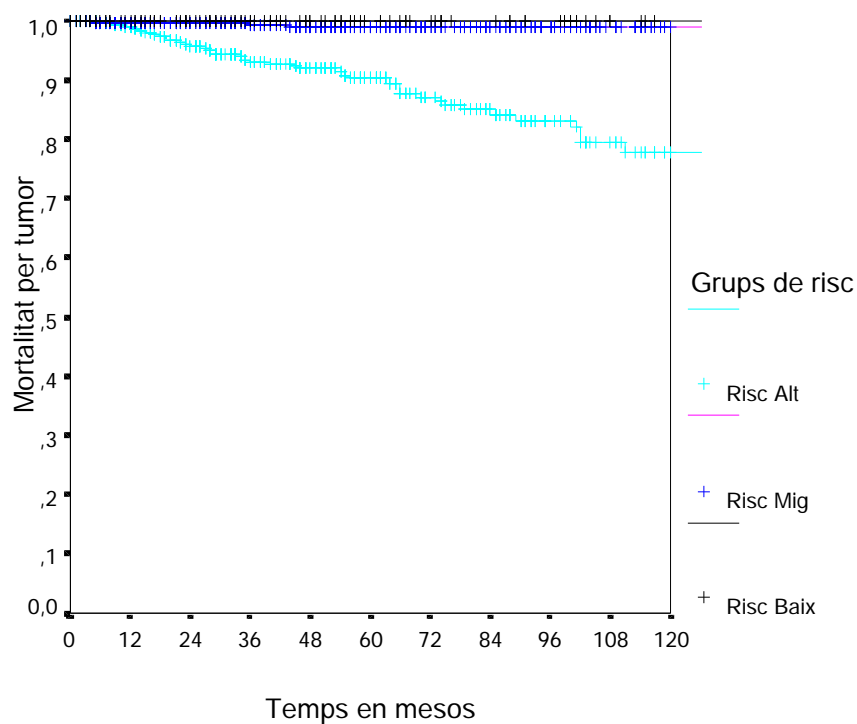
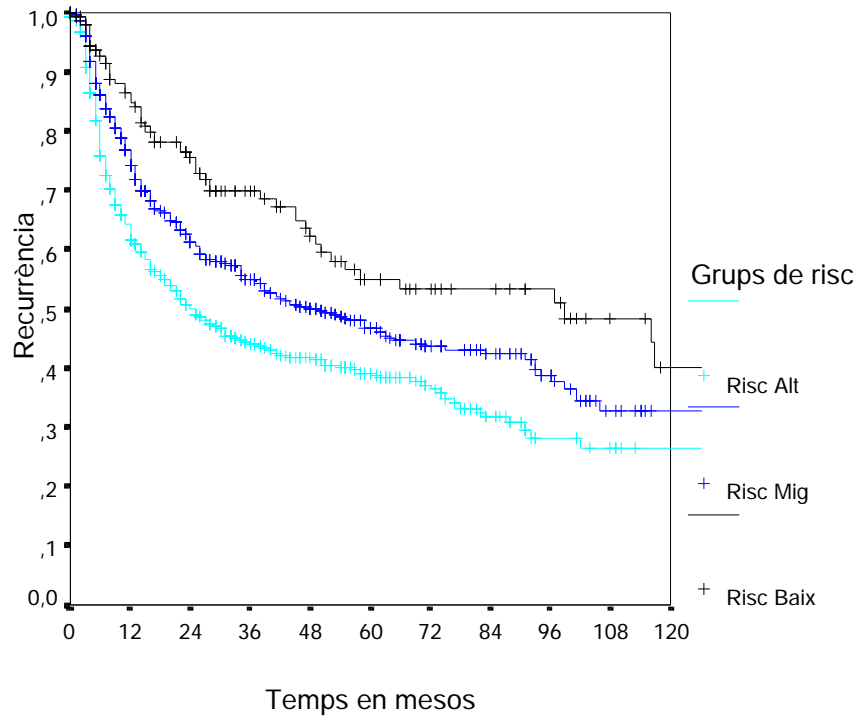




Figura 16: Recurrència segons grups de risc (log rank test  $p < 0.05$ )



Les freqüències d'aparició de les 3 variables estudiades a cadascú dels 3 grups de risc es poden conèixer també gràcies a l'anàlisi de Kaplan-Meier i són les que apareixen a la taula de la pàgina següent.

*Taula 6: Progressió, mortalitat per tumor i recurrència segons els grups de risc (log rank test  $p < 0,05$ )*

Grups de Risc	Progressió	Mortalitat	Recurrència
Risc Baix	0%	0%	37%
Risc Mig	1.8%	0.73%	45%
Risc Alt	15%	9.5%	54%
Total	7.5%	4.57%	48%

L' anàlisi multivariant mitjançant la regressió de Cox demostra que els 3 grups de risc tenen una evolució diferent estadísticament significativa pels 3 fenòmens estudiats ( $p < 0.05$ ). Aquestes evolucions diferents expressades en forma de riscos són les que apareixen a la taula de la pàgina següent. De l' estudi d' aquesta taula es desprèn que els malalts amb TVSI classificats com a risc mig tenen gairebé 3 vegades més de risc (2.84) de progressar que els malalts amb tumors de risc baix. A més a més, els malalts classificats com a risc alt tenen gairebé 25 cops més de risc (24.76) de progressar que els malalts de risc baix i alhora gairebé 9 vegades més (24.76/2.84) que els malalts de risc mig. En quant a la mortalitat per tumor, els malalts de risc baix i mig tenen el mateix risc mentre que els malalts de risc alt tenen un risc gairebé 15 vegades més gran (14.69). Finalment, en quant a la recurrència els malalts del grup de

risc mig i alt tenen respectivament gairebé un 40% (1.37) i un 90% (1.87) més de risc de recurrència que els malalts de risc baix.

*Taula 7: Risc de progressió, mortalitat i recurrència segons els grups de risc (p<0.05)*

Grups de Risc	Risc de Progressió	Risc de Mortalitat	Risc de Recurrència
Risc Baix	1	1	1
Risc Mig	2.84	1	1.37
Risc Alt	24.76	14.69	1.87

Finalment, gràcies a l' estudi de Kaplan-Meier s' han pogut construir unes taules de temps de progressió, mortalitat per tumor i recurrència segons els diferents grups de risc, que s' exposen a les pàgines següents.

### **Taula 8**

#### ***Progressió en el temps segons els grups de risc (en %)***

TEMPS	RISC BAIX	RISC MIG	RISC ALT
3 m.	0	0.2	1.3
6 m.	0	0.4	3.3
9 m.	0	0.4	7
1 a.	0	0.4	8
1.5 a.	0	0.9	11
2 a.	0	1.2	13
3 a.	0	1.8	16
4 a.	0	2.6	17
5 a.	0	2.6	19

m = mesos    a = anys

### **Taula 9**

#### ***Mortalitat per tumor en el temps segons els grups de risc (en %)***

TEMPS	RISC BAIX	RISC MIG	RISC ALT
3 m.	0	0	0
6 m.	0	0.2	0.4
9 m.	0	0.2	0.6
1 a.	0	0.4	1
1.5 a.	0	0.4	2.5
2 a.	0	0.4	4
3 a.	0	0.7	7
4 a.	0	1	8
5 a.	0	1	10

m = mesos    a = anys

### Taula 10

#### Recurrència en el temps segons els grups de risc (en %)

TEMPS	RISC BAIX	RISC MIG	RISC ALT
3 m.	2	4	9.4
6 m.	7	14	24
9 m.	12	19.6	32
1 a.	15	26	39
1.5 a.	22	34	44
2 a.	25	39	50
3 a.	30	45	56
4 a.	38	50	58
5 a.	45	53	61

m = mesos    a = anys

## DISCUSSIÓ

### Factors pronòstics de Recurrència

Intentar fer comparacions dels diferents estudis publicats sobre FP de recurrència dels TVS pot ser difícil perquè habitualment aquests treballs han analitzat diferents grups de malalts i variables, o perquè alguns han estudiat TVS inicials, altres TVS recurrents o altres una barreja de tots dos. En molts casos, es desconeix el temps mig de seguiment tot i que els treballs que el comuniquen tenen un temps mig de seguiment de 3.5 anys<sup>8,17-18</sup>. D'altra banda són pocs els estudis que han estat avaluats mitjançant una anàlisi multivariant<sup>6-13,17-19</sup>.

Loening i col.<sup>10</sup> van trobar que l'únic FP de recurrència era l'estadi, mentre que Narayana i col.<sup>11</sup> van veure que els tumors recurrents tenien un risc més gran de recurrència que els inicials. Per Dalesio i col.<sup>6</sup> els FP de recurrència van ser la multiplicitat tumoral, el volum tumoral i la ratio de recurrència. Un estudi de Parmar i col.<sup>7</sup> va demostrar que els FP de recurrència eren la multiplicitat del tumor i la troballa d'una cistoscòpia positiva als 3 mesos. Com es comentarà més endavant va dissenyar una classificació en grups de risc mitjançant la combinació d'aquests dos FP. Witjes i col.<sup>8</sup>, a un estudi amb 1026 casos de TV inicial van concloure que els FP de recurrència eren l'estadi, el número d'àrees vesicals afectades i el tractament amb instil·lacions intravesicals. Un estudi posterior dels mateixos autors amb 1674 casos de la mateixa cohort<sup>17</sup> va trobar que la multiplicitat tumoral era també un altre FP de recurrència. També es van dissenyar uns grups de risc amb aquests FP. Sorprenentment, un altre estudi més tardà amb la mateixa cohort de malalts<sup>18</sup> va concloure que l'estadi i el grau del tumor eren també FP de recurrència.

Potser, aquesta contradicció es pot atribuir al fet que els malalts van ser estudiats sense separar el grau de l' estadi com a variables independents. Com ja van trobar als estudis previs, el tractament amb instil·lacions intravesicals era un FP de recurrència, però no ho era l' associació a CIS. El mateix grup va fer un altre estudi amb 469 TV inicials o recurrents<sup>9</sup> per a avaluar la influència de la valoració patològica. Aquest estudi va mostrar que els únics FP de recurrència eren la multiplicitat tumoral i la localització del TV<sup>9,12</sup>. Altres autors van fer un estudi de metaanàlisi amb 2535 casos de TV inicials i recurrents<sup>19</sup> que va evidenciar que el tractament amb instil·lacions intravesicals redueix el risc de recurrència. Més recentment, Shinka i col.<sup>13</sup> en un estudi de TV inicials tractats amb instil·lacions de BCG van trobar que els FP de recurrència eren l' estadi, el sexe i curiosament el volum del tumor, però de forma inversa. És a dir, que la recurrència era major als tumors més petits que als més voluminosos. La seva explicació va ser que quan més gran és el volum tumoral, més gran és la producció antigènica i per tant més intensa la resposta immune tumor específica.

La heterogeneïtat dels estudis publicats dificulta fer-ne comparacions i extreure conclusions. Per aquest motiu pot ser rellevant l' aportació del present estudi, ja que està basat en una anàlisi multivariant d' una sèrie ampla, homogènia i amb el seguiment mig publicat més llarg fins aleshores. L' estudi ha trobat que els FP de recurrència són la multiplicitat tumoral, el volum tumoral, l' associació a CIS i el tractament amb instil·lacions intravesicals (pàgina 19). Coincidint amb la majoria d' autors, el grau no ha estat un FP de recurrència. Els estudis que han conclòs que era un FP de recurrència, són estudis basats en TV recurrents<sup>11</sup> o aquells que han analitzat grau conjuntament amb estadi<sup>9</sup> per la



qual cosa no són comparables amb el present estudi o amb altres publicats prèviament. On hi ha una coincidència plena entre aquest estudi i els d'altres autors és en el fet que el tractament amb instil·lacions intravesicals disminueix significativament el risc de recurrència. Tot i això, a diferència de la resta d'estudis, al present estudi s'avalua de forma independent les instil·lacions de BCG respecte a altres tipus d'instil·lacions, trobant-ne una eficàcia més important amb les instil·lacions de BCG. D'altra banda, com ja havien demostrat prèviament molts altres autors, la multiplicitat tumoral és un FP de recurrència<sup>6,7,12,17-18</sup>. Així i tot, on hi ha controvèrsia és amb el paper del volum tumoral perquè mentre per alguns autors no és un FP de recurrència<sup>7,9,10,12</sup> sí que ho és per altres inclòs el present estudi<sup>6,11,13</sup>.

No hi ha tants treballs que hagin valorat el paper de l'associació a CIS en la recurrència dels TVS. Uns estudis basats en un gran número de pacients de la mateixa cohort<sup>8,17-18</sup> van mostrar que l'associació a CIS no era un FP de recurrència, mentre que el present treball ha conclòs que sí ho és. No obstant això, encara que tots aquests estudis estan basats en tumors inicials, es troben bastants diferències que poden justificar la discrepància de resultats. Primer, als 3 primers treballs es van prendre 4 mostres de BMN mentre que al present estudi es van agafar 6. Segon, al present estudi es van incloure només malalts tractats amb BMN a més a més de la RTU, mentre que als altres la BMN només es va realitzar a 673 de 1674 casos (40%)<sup>17</sup> i a 701 (42%)<sup>18</sup>. D'altra banda, a aquests estudis es va trobar un 21-22% d'anomalies a la BMN considerant conjuntament l'associació a CIS o a displàsia, mentre que al present estudi es va avaluar independentment l'associació a displàsia de l'associació a CIS, essent aquesta última del 19%. A més a més, a un estudi<sup>8</sup> es

va avaluar el grau com grau 1 versus grau 2 o grau 3 i a altre estudi<sup>18</sup> es van analitzar les variables grau i estadi conjuntament per comparar-les amb els tumors grau 1 estadi Ta com referència. Al present treball es van analitzar de forma independent les variables grau i estadi i l' estudi no es va fer comparant els casos amb un tipus de tumor previ de referència. Finalment, aquests autors que van trobar que l' associació a CIS no és un FP de recurrència<sup>8</sup> havien criticat prèviament els estudis que deien que trobar una lesió anormal associada a la BMN augmentava el risc de recurrència<sup>21,23-25</sup>. Els arguments en contra eren que aquests estudis s' havien basat en pocs malalts amb seguiments curts i que la variable BMN anòmala no s' havia ajustat a les altres mitjançant una anàlisi multivariant. Cap d' aquestes argumentacions es poden aplicar al present treball ja que està basat en una sèrie llarga (1529 pacients) amb un seguiment llarg (mitjana de 4.2 anys) i s' ha realitzat una anàlisi multivariant.

### **Factors pronòstics de Progressió**

Així com hi ha bastants estudis sobre els FP de recurrència, no s' ha publicat molt sobre FP de progressió i mortalitat. Herr i col.<sup>14</sup> van trobar que l' únic FP de progressió tant en el moment del diagnòstic com en els controls dels 3 i 6 mesos era l' estadi. La presència de citologia positiva també ho era però només en els controls dels 3 i 6 mesos. A partir de la combinació de l' estadi i la citologia va establir uns grups de risc de progressió. Per Kiemeney i col.<sup>17-18</sup> els FP de progressió van ser el grau, l' estadi, la multiplicitat tumoral i la presència d' anormalitat a la BMN (bé CIS o bé displàsia). A l' igual que Pawinski i col.<sup>19</sup> van concloure que l' ús d' instil·lacions intravesicals no influenciava la progressió tumoral. A l' estudi que es presenta s' ha trobat que

els FP de progressió són el volum tumoral (no avaluat per altres autors), la multiplicitat tumoral, l' associació a CIS, el tractament amb instil·lacions de BCG i sobretot el grau 3. Tots augmenten el risc de progressió excepte el tractament amb instil·lacions de BCG, que el redueix (pàgina 23). El fet que el grau, la multiplicitat i l' associació a CIS siguin FP de progressió concorda amb les troballes d' altres autors. Malgrat tot, a diferència d' aquests estudis l' estadi no és un FP de progressió i les instil·lacions intravesicals amb BCG semblen modificar favorablement el temps de progressió. Aquesta última discrepància, pot ser deguda al fet que a l' estudi la variable progressió es va definir com un augment d' estadi cap a T2, T3 o T4 segons la classificació TNM (pàgina 14) i contràriament a altres estudis no es va considerar a la definició de progressió la presència d' adenopaties o metàstasis. Per tot això, potser es podria assumir que les instil·lacions amb BCG milloren el control local de la malaltia més que la disseminació metastàtica.

### **Factors pronòstics de Mortalitat**

Per Takashi i col.<sup>15</sup> els FP de mortalitat van ser el grau, l' estadi i el volum tumoral. Nogensmenys, es van incloure casos de tumors infiltrants a l' anàlisi d' aquest estudi, només el 55% van ser tractats amb RTU i tan sols 245 van ser diagnosticats de CCT. Per tot això, els seus resultats són poc comparables als d' altres autors. Per Flamm i Havelec els FP de supervivència eren el grau 3, l' absència de teixit inflamatori associat al tumor i la presència de CIS als marges tumorals<sup>19</sup>. D' altra banda, la metaanàlisi duta a terme per Pawinski i col· va evidenciar que les instil·lacions intravesicals no influenciaven la mortalitat. Tanmateix, el present treball ha demostrat que els únics FP de mortalitat són el grau (particularment el grau 3) i l' associació a CIS (pàgina 27). Aquests

resultats concorden amb els de Flamm i Havelec.<sup>16</sup>, però per bé que per aquests autors l' associació a CIS és també un FP, ells van analitzar la presència de CIS als marges tumorals, mentre que al present estudi es va valorar la presència de CIS a biòpsies fetes a l' atzar a àrees d' aparença endoscòpica normal. D' altra banda, tampoc no van distingir entre instil·lacions de BCG o altre tipus de fàrmac, i a la metaanàlisi realitzada per Pawinsky i col.<sup>19</sup> no es van analitzar estudis basats en tractament amb BCG. Malgrat totes aquestes diferències de plantejament entre aquests estudis i el present la conclusió ha estat la mateixa i és que el tractament amb instil·lacions intravesicals sembla no modificar el risc de mortalitat per tumor.

### **Classificació en Grups de Risc**

Diferents autors han postulat classificacions en grups de risc. Takashi i col.<sup>15</sup> van fer una classificació en 6 grups en funció de la presència o no d' uns FP que havien analitzat prèviament: estadi T2 o T3, volum tumoral més gran de 3 cm, presència de símptomes irritants, edat més gran de 70 anys i grau 3. Van comprovar que quant més número d' aquests factors de mal pronòstic hi havia, pitjor era l' evolució. No obstant això, calen fer algunes consideracions que fan que aquest estudi sigui diferent al que aquí es presenta. Primerament, es van incloure tumors infiltrants a l' anàlisi i molt probablement per aquest motiu l' estadi va ser el FP amb el risc més alt. D' altra banda, la variable grau no va ser estudiada de forma independent i a més a més, a l' anàlisi de supervivència no especifiquen si es refereixen a la recurrència, a la progressió, a la mortalitat o alguna altra variable. Finalment, a diferència del present estudi, a l' hora de dissenyar els grups de risc es va atorgar el mateix valor a totes les variables independentment del seu risc com a FP. És molt probable, que si s' hagués

dissenyat com el present estudi, concedint més valor a les variables amb més risc, les diferències entre els 6 grups de risc haurien sigut més evidents encara. De totes maneres, la divisió en 6 grups de risc potser és una mica excessiva per a aconseguir un maneig senzill dels malalts amb TV.

Parmar i col.<sup>7</sup> a un estudi amb 305 pacients van trobar que els únics FP de recurrència eren la multiplicitat tumoral i la presència d'una cistoscòpia positiva als 3 mesos de control. Combinant aquests 2 FP van dissenyar una classificació en 3 grups de risc: grup 1 – tumors únics amb cistoscòpia negativa als 3 mesos -, grup 2 – tumors múltiples o amb cistoscòpia positiva als 3 mesos – i grup 3 – tumors múltiples i alhora amb cistoscòpia positiva als 3 mesos - . Segons aquesta classificació, el percentatge de malalts lliures de recurrència als 2 anys era del 74% al grup 1, 44% al grup 2 i 21% al grup 3. Aquesta és una bona classificació per a predir la recurrència, ja que és simple i té una bona discriminació de la mateixa només amb 3 grups de risc. Així i tot, potser no seria una bona classificació per a avaluar la progressió i la mortalitat perquè amb molta probabilitat s'haurien d'haver incorporat altres variables com el volum tumoral, l'estadi, l'associació a CIS i molt particularment el grau. De totes maneres, l'objectiu d'aquesta classificació no va ser valorar la seva utilitat per a predir la progressió o la mortalitat. Com que és una de les millors classificacions en grups de risc per a predir la recurrència, ha estat validada per altres autors, com els espanyols Arrizabalaga i col.<sup>33</sup>. Al seu estudi, van definir també un subgrup de baix risc de progressió i mortalitat amb aquells casos que eren grau 1, estadi Ta, volum inferior a 1 cm, amb citologia negativa i sense associació a CIS.

El grup de Kurth i col.<sup>34</sup> va analitzar la recurrència, progressió i mortalitat per tumor de 576 TV tractats amb instil·lacions intravesicals i va trobar que els FP d' aquests 3 paràmetres van ser la ratio prèvia de recurrència, el volum del tumor, el grau i la presència d' una cistoscòpia positiva als 3 mesos. La variable ratio de recurrència anual es va definir com el número de cistoscòpies de seguiment que van caler per diagnosticar una recidiva dividit pel número total de mesos de seguiment. Es van establir 3 grups de risc a partir de la combinació de les variables grau, volum tumoral i ratio de recurrència. L' anàlisi mitjançant l' estudi de supervivència de Kaplan-Meier va evidenciar diferències entre els diferents grups en quant a progressió i mortalitat per tumor. La recurrència però, no va ser avaluada.

Altres autor que van fer una classificació en grups de risc són Fradet i col.<sup>35</sup> basant-se en un estudi amb 382 TVSI on van trobar que els FP de recurrència eren la multiplicitat, el volum, el grau i l' estadi dels tumors. A partir d' aquí es van definir una sèrie de característiques adverses: tumor múltiple, grau 2 o 3, estadi T1 i tumors més grans de 3 cm. En funció del número d' aquestes característiques adverses presents es van dissenyar els grups de risc: baix – 0 característiques adverses -, mig – 1 o 2 característiques adverses – i alt – 3 o 4 característiques adverses -. La freqüència de recurrència i progressió al primer any va ser respectivament del 21% i el 0% al grup de baix risc, 36% i 1% al grup de risc mig i 66% i 9% al grup d' alt risc. Aquesta classificació és alhora simple i permet predir recurrència i progressió. Així i tot, probablement la seva capacitat de discernir l' evolució hauria augmentat bastant si en compte d' assignar el mateix valor a cadascuna de les característiques adverses, aquest s' hagués atorgat en funció del seu risc.

Tal com s'ha comentat prèviament a la introducció i al segon objectiu, el que s'ha pretès ha sigut dissenyar una classificació en grups de risc per a discernir sobretot progressió i mortalitat per tumor més que recurrència. Aquest objectiu s'ha aconseguit ja que la classificació proposada diferencia correctament els 3 esdeveniments fent servir només 3 grups de risc, amb la qual cosa fa viable el disseny d'estratègies de seguiment i tractament. A més a més, a l' hora del seu disseny s'ha pogut seguir els 6 punts esmentats al capítol de la introducció (pàgina 9) i que no havien seguit moltes de les classificacions publicades anteriorment:

- S'ha fet servir un número elevat de subjectes (1529) i el temps de seguiment mig ha sigut llarg (4.2 anys).
- L'estudi s'ha efectuat mitjançant una anàlisi multivariant.
- S'ha basat en uns FP determinats prèviament al primer treball.
- El pes que s'ha donat a cada FP a l' hora de construir els grups de risc no ha estat el mateix, sinó que s'ha atorgat en funció del seu risc obtingut al primer treball. Per aquest motiu, la variable amb més pes assignat ha estat el grau.
- És una classificació que contempla alhora les diferents evolucions dels TVSI en quant a recurrència, i sobretot en quant a progressió i mortalitat específica per tumor.
- El que hi hagi finalment 3 grups de risc és un número raonable perquè és suficient per garantir totes les possibles evolucions i no és massa elevat per dissenyar estratègies útils de seguiment i tractament.

A part d' haver seguit els punts anteriors a l' hora de dissenyar els grups, la qual cosa li confereix una gran robustesa, la present classificació ha aconseguit unes aportacions molt rellevants que no es troben a classificacions prèvies:

- S' ha definit un grup de baix risc on no hi ha progressió ni mortalitat per tumor i la recurrència és només del 37%. Aquest fet, permet que no calgui fer un seguiment molt exhaustiu a aquests malalts, estalviant-los incomoditats.
- El grup d' alt risc presenta una evolució molt diferent de la dels altres 2 grups degut al seu 15% de progressió i 9.5% de mortalitat. D' aquesta forma, els malalts inclosos en aquest grup han de ser candidats obligats d' una teràpia adjuvant i d' un seguiment de prop.
- Es disposa d' unes taules de temps de recurrència, progressió i mortalitat específica per tumor en funció dels 3 grups de risc. Aquesta aportació és novedosa i permet conèixer l' evolució dels tumors a cada grup de risc i ajuda a prendre decisions sobre el seguiment i el tractament.

Tot i aquests aspectes positius esmentats, qualsevol intent de classificació comporta la presència de punts febles. Així, encara que la diferent recurrència a tots 3 grups de risc és estadísticament significativa, no és tan evident com a la progressió o la mortalitat. És per això, que mentre que el risc de progressió i mortalitat és respectivament 25 i 15 vegades més al grup de risc alt que al grup de risc baix, el risc de recurrència és tan sols 2 vegades més gran (taula 7, pàgina 35). Per aquesta raó, les classificacions de Parmar i col.<sup>7</sup> i de Fradet i col.<sup>35</sup> poden ser més útils per a diferenciar la recurrència que la present proposta. No obstant això, l' objectiu principal era la diferenciació de progressió



i mortalitat ja què era més útil i original i s'ha aconseguit amb escreix, per la qual cosa aquest fet no ha de fer perdre validesa a la classificació. Així mateix, un possible segon punt feble de la classificació és que per a aconseguir una bona potència estadística, a l'igual que altres autors, es va estudiar tota la cohort sencera de 1529 pacients independentment que haguessin rebut o no instil·lacions intravesicals. Donat que al primer treball les instil·lacions de BCG han demostrat interferir a la recurrència i la progressió i donat que les instil·lacions de BCG es van aplicar principalment als casos de tumors grau 3 i/o associats a CIS, es podria haver produït un biaix de selecció. D'aquesta forma, es podria haver esperat una freqüència de recurrència i progressió més gran al grup de risc alt (on s'han inclòs els grau 3 i/o associats a CIS) amagada gràcies a l'efecte beneficiós de la BCG. No obstant això, aquest fet no invalida els resultats per dos motius. Primer, si només s'haguessin escollit els casos sense teràpia adjuvant gairebé no hi haurien hagut casos avaluable grau 3 i/o associats a CIS, per la qual cosa la classificació hauria sigut molt poc útil en no disposar de l'evolució dels casos més agressius. I segon, d'haver-se avaluat només casos no tractats amb teràpia adjuvant, les diferències entre tots 3 grups de risc haurien continuat essent significatives, però encara amb valors més alts de recurrència i progressió ja que en no haver estat tractats les evolucions haurien sigut més agressives. És més, per tot això no tan sols s'ha d'assumir que la classificació proposada és útil sinó que a més a més al grup de risc alt encara s'haurien d'esperar riscos més elevats.

Finalment, s'adjunta una taula resum de les principals classificacions publicades de grups de risc.

**Taula 11**

<b>AUTOR</b>	<b>NÚMERO DE CASOS</b>	<b>GRUPS DE RISC</b>	<b>FENÒMEN ESTUDIAT</b>
Takashi, 1987 <sup>15</sup>	264	6, en funció d' aquests factors: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estadi T2 o T3</li> <li>- Volum &gt; 3 cm</li> <li>- Clínica irritant</li> <li>- Edat &gt; 70 anys</li> <li>- Grau 3</li> </ul>	No especificat
Parmar, 1989 <sup>2</sup>	305	3, en funció de tenir 0, 1, 2 d' aquests factors: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumor múltiple</li> <li>- Cistoscòpia positiva als 3 m</li> </ul>	Recurrència
Kurth, 1995 <sup>34</sup>	576	3, en funció de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grau</li> <li>- Volum del tumor</li> <li>- Ratio de recurrència</li> </ul>	Progressió Mortalitat
Fradet, 1997 <sup>35</sup>	382	3, en funció de tenir 0, 1-2, o 3 característiques adverses: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumor múltiple</li> <li>- Grau 2 o 3</li> <li>- Estadi T1</li> <li>- Volum &gt; 3 cm</li> </ul>	Recurrència Progressió
Millán, 2000	1529	Risc Baix: - Grau 1 Ta - Grau 1 T1 únic Risc Mig: - Grau 1 T1 múltiple - Grau 2 Ta - Grau 2 T1 únic Risc Alt: - Grau 2 T1 múltiple - Grau 3 - Associació a CIS	Recurrència Progressió Mortalitat

## CONCLUSIONS

### Del primer objectiu

- Els FP de recurrència dels TVSI són la multiplicitat, el volum dels tumors i l' associació a CIS dels mateixos.
- Els FP de progressió dels TVSI són també la multiplicitat, el volum tumoral i l' associació a CIS tot i que el FP més important és el grau tumoral (concretament el grau 3).
- Els FP de mortalitat específica per tumor dels TVSI són l' associació a CIS i principalment el grau del tumor (sobretot el grau 3).
- El tractament adjuvant mitjançant instil·lacions de BCG sembla influir favorablement en la recurrència i la progressió dels tumors.

### Del segon objectiu

- S' ha aconseguit una classificació útil dels TVSI per tal de discernir l' evolució en quant a recurrència i sobretot en quant a progressió i mortalitat específica per tumor.
- Es disposen d' unes taules de temps d' evolució dels TVSI en quant a recurrència, progressió i mortalitat específica per tumor en funció dels esmentats grups de risc.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J: Estimates of the worldwide incidence of 25 majors cancers in 1990. *Int J Cancer*, **80**: 827-841, 1999.
- 2.- King CM: The origins of urinary bladder cancer. A Bonney WW; Prout Jr GR: Bladder cancer AUA monography. Williams and Wilkins, Baltimore, 1982; vol I: 15.
- 3.- Morrison AS, Cole PH: Epidemiology of urologic cancer. A Javadpour N: Principles and management of urologic cancer. Williams and Wilkins, Baltimore, 1979: 1.
- 4.- González CA, López-Abente G, Errezola M i col: Occupation, tobacco use, coffee and bladder cancer in the country of Mataró (Spain). *Cancer*, 1985; 55: 2031-2036.
- 5.- Delgado Rodríguez M: Diseños para el estudio de pruebas diagnósticas y factores pronósticos. A "Diseño de Estudios Sanitarios" Doménech Massons JM. Ed. Signo. Universitat Autònoma de Barcelona. Unitat 6, p. 73. Barcelona, 2000.
- 6.- Dalesio O, Schulman C.C, Sylvester R, de Pauw M, Robinson M, Denis L, Smith P and Viggiano G. and members of the European Organization for Research on Treatment of Cancer, Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group: Prognostic factors in superficial bladder tumors. A study of the European Organization for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J. Urol.*, **129**: 730-733, 1983.
- 7.- Parmar M, Freedman L.S, Hargreave T.B and Tolley D.A.: Prognostic factors for recurrence and followup 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.*, **142**: 284-288, 1989.

8.- Witjes J.A, Kiemeney L.A.L.M, Verbeek A.L.M, Heijbroek R.P, Debruyne F.M.J. 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*, **10**: 231-234, 1992.

9.- Witjes J.A, Kiemeney L.A.L.M, Schaafsma H.E, Debruyne F.M.J and the members of the Dutch South East Cooperative Urological Group.: The influence of review pathology on study outcome of a randomized multicentre superficial bladder cancer trial. *Br. J. Urol*, **73**: 172-176, 1994.

10.- Loening S, Narayana A, Yoder L, Slymen D, Penick G and Culp D.: Analysis of bladder tumor recurrence in 178 patients. *Urology*, **17**: 137-141, 1980.

11.- Narayana A.S, Loening S.A, Slymen D.J. and Culp D.A.: Bladder cancer: factors affecting survival. *J. Urol*, **130**: 56-60, 1983.

12.- Mulders P.F.A, Meyden A.P.M. v.d, Doesburg W.H, Oosterhof G.O.N, Debruyne F.M.J and Members of the Dutch South-Eastern Urological Collaborative Group.: Prognostic factors in pTa-pT1 superficial bladder tumours treated with intravesical instillations. *Br. J. Urol*, **73**: 403-408, 1994.

13.- Shinka T, Matsumoto M, Ogura H, Hirano A and Ohkawa T.: Recurrence of primary superficial bladder cancer treated with prophylactic intravesical Tokyo 172 Bacillus Calmette-Guérin: a long-term follow-up. *Int. J. Urol*, **4**: 139-143, 1997.

14.- Herr H.W, Badalament R. A, Amato D. A, Laudone V.P, Fair W.R and Whitmore W.F jr.: Superficial bladder cancer treated with Bacillus Camette-

Guerin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J. Urol*, **141**: 22-29, 1989.

15.- Takashi M, Murase T, Mizuno S, Hamajima N and Ohno Y.: Multivariate evaluation of prognostic determinants in bladder cancer patients. *Urol. Int*, **42**: 368-374, 1987.

16.- Flamm J, Havelec L.: Factors affecting survival in primary superficial bladder cancer. *Eur. Urol*, **17**: 113-118, 1990.

17.- Kiemeny L.A.L.M, Witjes J.A, Heijbroek R.P, Verbeek A.L.M and Debruyne F.M.J.: Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J. Urol*, **150**: 60-64, 1993.

18.- Kiemeny L.A.L.M, Witjes J.A, Heijbroek R.P, Koper N.P, Verbeek A.L.M, Debruyne F.M.J and the members of the Dutch South-East Co-operative Urological Group.: Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? A decision analysis. *Br J Urol* **73**: 164-171, 1994.

19.- Pawinski A, Sylvester R, Kurth K.H, Bouffoux C, Van der Meijden A, Parmar M.K.B and Bijnens L. for the members of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer.: A combined analysis of European organization for research and treatment of cancer, and medical research council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. *J. Urol*, **156**: 1934-1941, 1996.

- 20.- Lutzeyer W, Rübber H and Dahm H.: Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. *J. Urol*, **127**: 250-252, 1982.
- 21.- Heney N.M, Nocks B.N, Daly J.J, Prout G.R, Newall J.B, Griffin P.P, Perrone T. L and Szyfelbein W.A. Ta and T1 bladder cancer: location, recurrence and progression. *Br. J. Urol*, **54**: 152-157, 1982.
- 22.- Pocock R.D, Ponder B.A.J, O'Sullivan J.P, Ibrahim S.K, Easton D.F and Shearer R.J.: Prognostic factors in non-infiltrating carcinoma of the bladder: a preliminary report. *Br. J. Urol*, **54**: 711-715, 1982.
- 23.- Smith G, Elton R.A, Beynon L.L, Newsan J.E, Chisholm G.D and Hargreave T.B.: Prognostic significance of biopsy results of normal-looking mucosa in cases of superficial bladder cancer. *Br. J. Urol*, **55**: 665-66, 1983.
- 24.- Heney N.M, Ahmed S, Flanagan M.J, Frable W, Corder M.P, Hafermann M.D and Hawkins I.R for National Bladder Cancer Collaborative Group A.: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J. Urol*, **130**: 1083-1086, 1983.
- 25.- Flamm J, Dona St.: The significance of bladder quadrant biopsies in patients with primary superficial bladder carcinoma. *Eur. Urol*, **16**: 81-85, 1989.
- 26.- Morgan J.D.T, Bowsher W, Griffiths D.F.R. and Matthews P.N.: Rationalisation of follow-up in patients with non-invasive bladder tumours. A preliminary report. *Br. J. Urol*, **67**: 158-161, 1991.
- 27.- Mufti GR, Singh M.: Value of random mucosal biopsies in the management of superficial bladder cancer. *Eur. Urol*, **22**: 288-293, 1992.

- 28.- Hoznek A, Bellot J, Abbou C.C. and Chopin D.K.: Histoire naturelle et facteurs pronostiques des tumeurs superficielles de la vessie. *Ann. Urol*, **27**: 20-23, 1993.
- 29.- Van Gils-Gielen R.J.M, Witjes W.P.J, Caris C.T.M, Debruyne F.M.J, Witjes J.A and Oosterhof G.O.N.: Risk factors in carcinoma ins situ of the urinary bladder. *Urology*, **45**: 581-586, 1995.
- 30.- Laguna MP, Vicente J.: Cirugía endoscópica de la vejiga. In: Tratado de Endourología. Edited by Vicente J. Barcelona, Spain: Ediciones Pulso, pp. 253-268, 1996.
- 31.- Friedell GH, Soloway MS, Hilgar AG et al. "Summary of workshop on carcinoma in situ of the bladder". *J Urol*, **136**: 1047-1048, 1986.
- 32.- Epstein JI, Amin MB, Reuter VR et al. "The World Health Organization / International Society of Urological Pathology Consensus Classification of Urothelial (Transitional Cell) Neoplasms of the Urinary Bladder". *Am J Surg Pathol*, **22**: 1435-1448, 1998.
- 33.- Arrizabalaga-Moreno M, Castro-Pita M, Diez-Rodríguez JM et al.: Evolución clínica de los carcinomas transicionales superficiales de vejiga sin factores pronóstico desfavorables. *Actas Urol Esp*, **21**: 187-194, 1997.
- 34.- Kurth KH, Denis L, Bouffioux Ch et al: Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer.*, **11**: 1840-1846, 1995.
- 35.- Fradet Y. "Prognostic factors : back to the future" in "Superficial bladder cancer". Editors: Pagano F y Fair WR.Ed. ISIS Medical Media, Oxford, 1997.Chapter 5, pp. 57-70.



- 36.- Steineck G, Adolfsson J, Whitmore WF Jr.: "Local recurrence" and "Disease-free survival". Doubtful parameters when comparing non-randomized studies of prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* **138**: 121-126, 1991.
- 37.- Kalish LA, Garnick MB, Richie JP.: Appropriate endpoints for superficial bladder cancer clinical trials. *J Clin Oncol* **5**: 2004-2008, 1987.