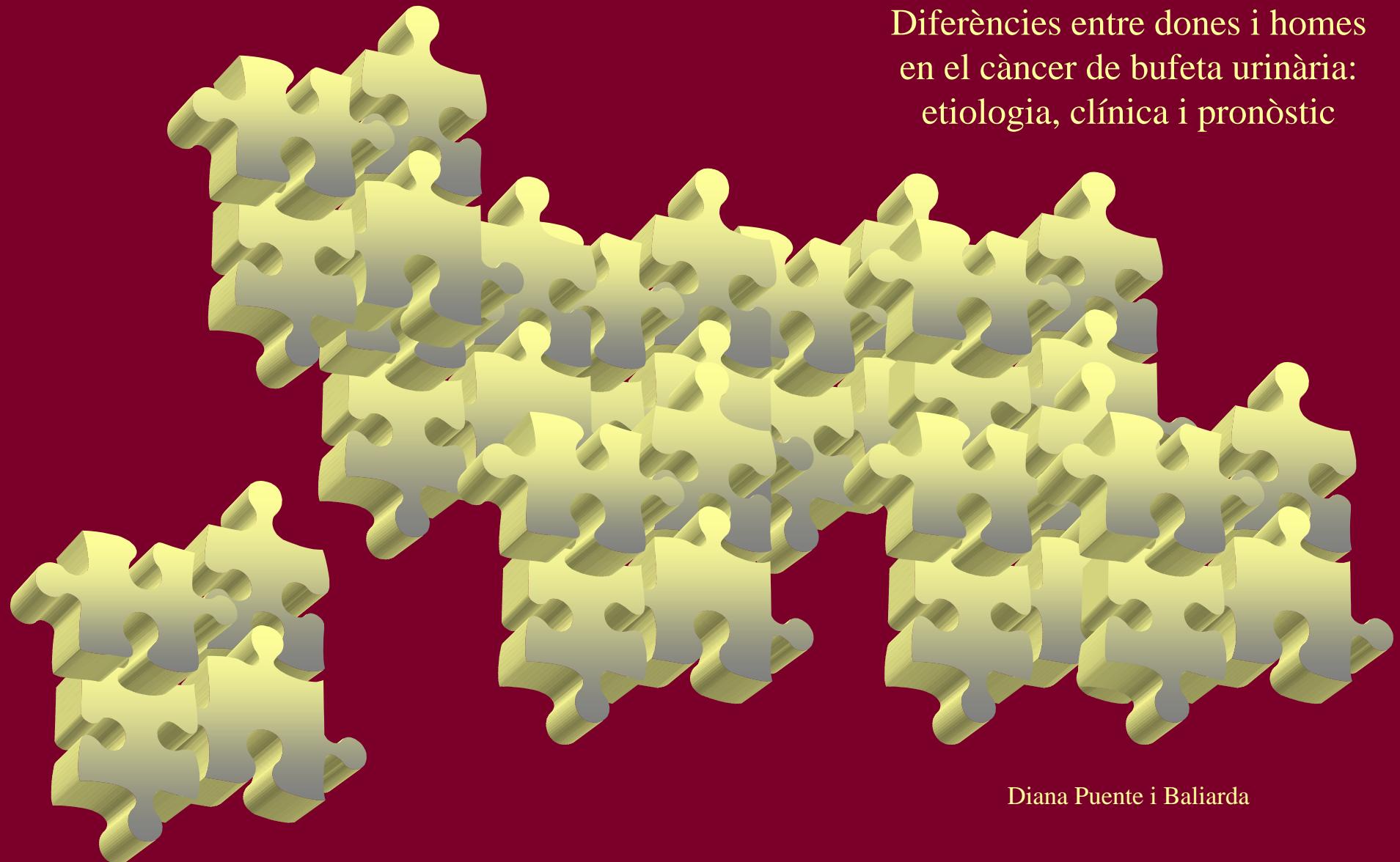


Tesi doctoral

2005

Diferències entre dones i homes
en el càncer de bufeta urinària:
etiology, clínica i pronòstic



Diana Puente i Baliarda

PRESENTACIÓ DE LA TESI

*"Caminante son tus huellas
El camino nada más;
Caminante, no hay camino, se hace
camino al andar..."*

A. Machado

El càncer de bufeta urinària, quart tumor més freqüent en homes per darrere del càncer de pulmó, pròstata i colorectal és un problema de Salut Pública en el nostre país per la seva elevada incidència, sobretot en homes, sent la seva taxa crua una de les més altes del món, i per la seva evolució crònica, la qual cosa repercuteix en una elevada despesa sanitària.

Tot i que la incidència d'aquest càncer ha augmentat en les dones en els darrers anys, segueix existint una marcada diferència en la incidència del càncer entre sexes. Aquest fet, apunta a dues hipòtesis: 1) una diferent exposició a factors de risc ambientals en homes i dones i, 2) una diferent predisposició "endògena" (anatòmica, endobiòtica i genètica) entre sexes. Així mateix, també s'ha evidenciat un diferent pronòstic del càncer de bufeta entres sexes encara que amb resultats no concloents.

Aquest estudi és un dels primers i més grans que analitza la diferent predisposició de les dones al tabac pel que fa al risc de patir càncer de bufeta, les diferències en les característiques macro- i microscòpiques del càncer de bufeta segons el sexe i el desigual pronòstic d'aquest càncer en homes i dones, estudiant-ne el risc de fer recidives i de progressar.

La tesi es presenta com un compendi de publicacions segons la Normativa aprovada per la Comissió de Direcció de Doctorat del Departament de Ciències Experimentals i de la Salut de la Universitat Pompeu Fabra durant el mes de juny del 2001. La tesi consta d'un resum, un capítol d'introducció, un d'objectius i hipòtesis, un de metodologia i resultats, en el qual consten els articles publicats, un capítol de discussió global i un de

conclusions del treball. Es presenten dos articles: l'un publicat i l'altre acceptat per a la publicació (en premsa), que exploren si el càncer de bufeta d'homes i dones es diferencia en la seva presentació clínica i característiques patològiques i, si s'associa diferentment a una mateixa exposició al tabac. També es presenta l'esborrany d'un tercer article que avalua les diferències entre sexes quant al pronòstic del càncer de bufeta.

Els articles principals que constitueixen la tesi, pertanyen a dos projectes diferents. El primer article i l'esborrany del tercer, formen part d'un estudi cas-control espanyol multicèntric i multidisciplinari que investiga les causes genètiques i ambientals i els factors pronòstics del càncer de bufeta. Aquest estudi cas-control espanyol va ser finançat pel Fondo de Investigación Sanitaria (96-1998-01 i 00/0745), per la xarxa temàtica EPICUR-RED (G03/174) ("Una red multidisciplinaria para el estudio de la etiología clínica y genética molecular del cáncer de vejiga urinaria") i pel National Cancer Institute (NCI). Aquests dos articles que formen part de la tesi foren portats a terme sota la supervisió de la Dra. Núria Malats (directora de la tesi).

L'altre article forma part d'un projecte internacional. Es tracta d'un estudi agregat ("pooled análisis") d'estudis cas-control europeus i nord-americans de càncer de bufeta que va ser finançat en part, pel programa BIOMED2. Aquest treball fou supervisat pel Dr. Manolis Kogevinas.

La meva participació en el primer projecte va començar l'agost del 1999 com a becària predoctoral. La meva tasca va ser la de coordinar el treball de camp en la recollida de la informació clínica i de seguiment dels casos de l'estudi espanyol, cosa que em permetia interaccionar amb els diferents hospitals per completar i discutir la informació que no era prou clara. També vaig portar a terme el control de qualitat i exhaustivitat de les dades. Vaig fer l'anàlisi estadística d'aquestes dades i la redacció de les publicacions. Quant a l'estudi agregat, vaig fer l'edició de les dades i la seva analisi estadística, així com també la redacció del manuscrit.

Durant el meu període de formació he participat també en d'altres estudis.

La Portada

Des de la terrassa de casa meva veig el mar. És aquí, observant la tranquil·litat del mar blau, quan penso en tot allò que m'envolta: les formes, els colors, el vaixell que navega, el cel, el sol i també les persones. Gent de tota mena, petits i grans, homes i dones. Homes i dones diferents, diferents en aparença física i potser en la manera de pensar i en la forma de viure.

En aquest punt, torno a la realitat del moment i em dic que haig de fer un dibuix per a la portada. Parlo amb la Laura; ha de ser alguna cosa relacionada amb el gènere i el càncer de bufeta. Torno a mirar al meu voltant i de nou veig les formes, els colors, les persones. Són les persones situades en un món, entre la natura, interaccionant amb el medi. I si homes i dones són diferents, els sistemes hormonal i genètic segurament també són diferents, i són aquí, dins nostre, interaccionant amb el medi; però de quina forma? No ho sabem del cert, és un trencaclosques.

Per a la finalització d'aquesta tesi s'ha rebut una ajuda econòmica de l' IMIM de 300 euros destinat a les despeses finals de reprografia i enquadració

DL: B.22170-2007
ISBN: 978-84-691-1197-0

AGRAÏMENTS

És molta la gent a la qual haig d'agrair haver-me acompanyat i ajudat durant aquests anys de la meva vida que he dedicat a la tesi i a la recerca a l'IMIM. En primer lloc vull donar les gràcies a tothom que ha treballat i treballa en l'estudi EPICURO, que no són pocs. Són tots aquells de l'IMIM que fan possible que l'estudi continuï i tots aquells centres col.laboradors que hi participen, de Catalunya, Alacant, Tenerife i Astúries. A tots ells agraeixo la seva participació i el seu esforç per tirar endavant.

També estic agraïda a la Núria Malats per ser la meva directora, per totes les coses conviscudes i per saber escoltar; al Manolis Kogevinas, per la seva ajuda en el "pooled" i pels seus comentaris sempre bons i al Jordi Sunyer per ser el meu tutor; al Lluís Cecchini per la seva ajuda incondicional en els temes urològics; a tots aquells indispensables per a l'estudi i per a la tesi i sense els quals això no hauria estat possible: l'Ana Alfaro, la Gemma Carretero, la Gemma Castaño, en Ramon Boixeda, la Montse Velasco, en Jordi Deu i a la resta de personal que fan el treball de camp, ja sigui a Catalunya o a fora. A tots els que treballen al laboratori, als Servei d'Anatomia Patològica i als Serveis d'Urologia de l'Hospital del Mar i de la resta d'hospitals. Al Paco pels "milers de files" generats i a la Laura Muñoz pels seus coneixements estadístics. A l'Àlex, li hauria d'agrair un munt de coses, sobretot el seu companyarisme, la seva amistat i tot el que he après treballant amb ell durant aquests anys. A les "segrests" de la unitat, la Gemma Punyet i la Gemma Perelló, la lolanda i la Isa per ser tan simpàtiques i ajudar-te tant i fer que la URRA sigui alguna cosa més que una unitat de recerca.

Em fa feliç pensar que en les "més més", he trobat una amistat que ens unirà per sempre per tots els moments bons i dolents que hem compartit i que sempre ens hem ajudat les unes a les altres: la Merche, la Cris, la Judith, la Núria i la Laura. Gràcies a tu Laura també per tots aquests anys costat per costat.

Agraeixo també als de la 311 per la seva aportació llatina; Laura, Carlos, Bene, Jorge i Janet. "Gracias Carlos por haver cuidado de mis peces i mis plantas". I en el seu dia al companyarisme del Joan Alguacil i al Daniel Ayude per la seva introducció en el món de la biologia molecular.

Amb els de la IMIMitable he compartit molt bones estones i és una de les moltes coses bones que té l'IMIM; són el Joamna, la Balbi, l'Elvira, la Merche, la Yoli, el Leo, el Marco, el Joan, la Mercè, el Jordi, el Gabriel, el Chema, el Paco, la Sívia, l'Eli, la Marta, la Núria i aquells que han fet col.laboracions espontànies...

Quatre anys donen per molt i no puc oblidar-me de recordar les "marxes" amb el Marco, el Miguel, el Joan, l'Andy, la Marta, la Laura, la Cris, la Merche i la Núria. O les sessions de relax dels migdies amb la Marta Tomàs i la Gemma Castaño.

Queda molta gent de la URRA i d'altres unitats, tan companys com caps que no anomeno per no fer la llista interminable però als quals també recordo amb il·lusió.

Aquells que em van ajudar als inicis els recordo amb afecte i els dono les gràcies per la seva ajuda, que són els del Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer de l'Institut Català d'Oncologia i a la Maria Soler.

A tots els que treballen al CEESCAT pel seu suport i perquè van ser alguna cosa més que companys de feina, i en especial a la Gemma i a la Cris pels seus consells, a l'Elisa per la seva aportació en biologia cel.lular i per compartir moments de nervis de les nostres tesis i a l'Esteve per l'edició de la tesi.

Als companys de la fundació Gol i Gurina que m'han acompanyat en els últims moments.

Per últim dono les gràcies als meus pares perquè han estat al meu costat i sempre dir-me que tot anirà bé; a la meva àvia per la seva saviesa; al Carles, la Pilar, la Laura i el Gregori per ser com són; a la resta de familiars i amics, i al David per la seva paciència, comprensió i el seu amor.

*A tots
els malalts i víctimes
del càncer de bufeta*

ÍNDEX

PRESENTACIÓ DE LA TESI	3
AGRAÏMENTS	7
ÍNDEX	11
ÍNDEX DE TAULES I FIGURES	14
ACRONIMS	15
RESUM	17
1. INTRODUCCIÓ	25
1.1 ANATOMIA I HISTOLOGIA DE LA BUFETA	27
1.2 EL CÀNCER VESICAL	29
1.2.a. Classificació dels tumors	29
1.3 INCIDÈNCIA, MORTALITAT	31
1.4 FACTORS DE RISC	33
1.5 CARACTERÍSTIQUES TUMORALS, FACTORS PRONOSTIC	35
1.5.a. Grau de diferenciació	35
1.5.b. Tumors superficials i infiltrants – estadificació (TNM)	35
1.5.c. Altres factors pronòstic patològics	37
1.5.d. Aspectes moleculars	37
1.6 PRESENTACIÓ CLÍNICA	38
1.7 PROCÉS DIAGNOSTIC	39
1.8 ESTRATÈGIES TERAPÈUTIQUES	40
1.9 EVOLUCIÓ, HISTORIA NATURAL I SUPERVIVÈNCIA	42
1.10 JUSTIFICACIÓ DEL TREBALL.... el perquè del sexe	43
2. OBJECTIUS I HIPOTESIS	45
3. METODOLOGIA I RESULTATS	49
Article 1: Puente D et al. Eur Urol 2003	57

Article 2: Puente D et al. Cancer Causes Control (en premsa).....	69
Article 3: Puente D et al. (en preparació).....	99
4. DISCUSSIÓ.....	135
4.1 INCIDÈNCIA DEL CÀNCER DE BUFETA SEGONS EL SEXE.....	137
4.2 CARACTERÍSTIQUES TUMORALS I DE PRESENTACIÓ DE LA MALALTIA SEGONS EL SEXE.....	138
4.2.a. Característiques sociodemogràfiques.....	138
4.2.b. Característiques clíniques.....	139
4.2.c. Característiques patològiques.....	140
4.3 EXPOSICIONS AMBIENTALS I RISC DE CÀNCER DE BUFETA SEGONS EL SEXE.....	141
4.3.a. Tabac.....	141
4.3.b. Altres factors de risc.....	143
4.4 EXPOSICIONS ENDOGENES, FACTORS GENÈTICS I RISC DE CÀNCER DE BUFETA SEGONS EL SEXE.....	144
4.5 TRACTAMENT I PRONOSTIC DEL CÀNCER DE BUFETA SEGONS EL SEXE.....	147
4.6 LIMITACIONS DE L'ESTUDI.....	152
4.6.a. Estudi EPICURO.....	152
4.6.b. Estudi Agregat.....	155
4.7 IMPLICACIONS CLÍNIQUES I EN SALUT PÚBLICA.....	156
4.8 PLANS FUTURS DE RECERCA.....	157
4.8.a. La xarxa EPICUR.....	157
4.8.b. "International Consortium of Case-Control Studies on Bladder Cancer".....	160
5. CONCLUSIONS.....	163
BIBLIOGRAFIA.....	169

ANNEX	187
ANNEX 1	189
ANNEX 2	191

ÍNDEX DE TAULES I FIGURES

Taula 1. Característiques dels estudis	54
Taula 2. Publicacions incloses al treball de tesi	56
Taula 3. Components del TNM	189
Figura 1. Anatomia de la bufeta d'un home	27
Figura 2. Histologia de la bufeta	28
Figura 3. Histogènesi dels carcinomes vesicals més freqüents	31
Figura 4. Incidència i Mortalitat; taxa anual estandarditzada per edat en relació a la incidència i mortalitat mundial	33
Figura 5. Detall de la bufeta i el TNM segons la infiltració	36
Figura 6. Diagrama sobre com la influència dels factors de risc ambientals pot augmentar el risc de càncer de bufeta a l'interaccionar amb factors genètics	146

ACRONIMS

BCG: bacil Calmette-Guérin

EPICURO: EPIdemiología del Càncer de l'UROtelí ("Estudio Español sobre los Factores Genéticos, Medioambientales y Clínicos implicados en el Cáncer de Vejiga Urinaria")

IARC: International Agency for Research on Cancer

IC 95%: interval de confiança del 95%

M-VAC: quimioteràpics sistèmics: metotrexat, vinblastina, doxorubicina i cisplatí

OR: odds ratio

RTU: ressecció transuretral

TAC: tomografia axial computeritzada

TNM: classificació dels tumors malignes segons la "International Union Against Cancer"

T: extensió tumoral

N: presència de metàstasi a ganglis limfàtics regionals

M: presència de metàstasi a distància

RESUM

RESUM

ANTECEDENTS I OBJECTIUS

El càncer de bufeta a Espanya és el quart tipus de càncer més comú en homes ($55 * 100.000\text{h}/\text{any}$), després del càncer de pulmó, pròstata i el colorectal. En les dones, en canvi, la incidència és de $7,4 * 100.000\text{h}/\text{any}$, i es situa en el dotzè lloc. Als EEUU, la raó homes:dones és de 3:1 mentre que a Espanya i a Catalunya, aquesta raó arriba a ser de 7:1. La taxa crua de mortalitat també és més elevada en homes, encara que la raó homes: dones és una mica inferior, al voltant de 4-5:1.

La diferència en incidència segons el sexe pot ser tant per factors endògens, com per la different exposició a factors de risc ambientals tals com el tabac.

Hi ha diferents tipus de càncer de bufeta segons la histogènesi, el grau de diferenciació nuclear i l'estadi. Quant a la histogènesi, el tumor més comú, tant en homes com en dones, és el carcinoma transicional. Els carcinomes es subdividen en base al sistema TNM, que classifica els tumors en superficials, si es limiten a submucosa, i infiltrants, si ja envaeixen múscul. El 75% dels malalts amb càncer de bufeta presenten tumors superficials en el moment del diagnòstic.

La majoria dels pacients amb càncer de bufeta ja s'agrupen homes o dones, presenten hematúria com a primer síntoma, sense existir relació entre la quantitat i la durada d'aquesta i l'extensió del tumor.

Les proves diagnòstiques principals i per ordre cronològic són: sediment d'orina, citologies seriades, ecografia i cistoscòpia que permet confirmar la presència definitiva de la o de les masses tumorals. El diagnòstic definitiu, que determinarà l'estadificació i el grau tumoral, es fa mitjançant la resecció transuretral (RTU) amb biòpsia de qualsevol lesió sospitosa per descartar lesions multifocals i la presència de carcinoma in situ associat. La TAC, la gammagrafia òssia i la radiografia de tòrax complementen l'estudi i permeten detectar afectació ganglionar i metàstasi a distància.

La RTU és, alhora, el tractament principal dels tumors superficials, que es complementa amb posterior quimioteràpia endovesical o BCG segons les característiques tumorals.

Als pacients amb tumors infiltrants se'ls fa una cistectomia radical prèvia valoració de l'estat i l'edat del pacient. La quimioteràpia sistèmica combinada amb la cirurgia té com a objectiu el tractament de micrometàstasi.

No hi ha constància a la literatura que hi hagi importants diferències entre sexes quant als mètodes diagnòstics aplicats o al tractament rebut.

Els tumors superficials de bufeta tenen un bon pronòstic en general, encara que són tumors que acostumen a recidivar (30-80%) i en alguns casos a progressar (10-30% o fins al 50% en els tumors T1G3). El grau de diferenciació nuclear, la invasivitat de la paret vesical, la grandària i la multiplicitat tumoral, entre altres, són els principals factors predictius de l'evolució dels pacients amb càncer de bufeta superficial. Els tumors infiltrants tenen una supervivència inferior, ja que presenten un major risc de disseminar-se a altres òrgans i només un 15% dels malalts amb tumors T2 i T3 sobreviuen sense malaltia al cap de 5 anys. S'ha descrit a la literatura que les dones amb càncer de bufeta tenen una supervivència inferior a la dels homes, contràriament al que passa en d'altres càncers; tot i que hi ha autors que presenten resultats discordants. Hi ha pocs estudis que analitzin les diferències entre sexes quant al risc de recidivar o progressar; algun d'ells va trobar que les dones amb càncer de bufeta tenien més risc de desenvolupar recidives que no pas els homes, encara que d'altres no van confirmar aquests resultats.

L'estudi EPICURO- EPIdemiologia del càncer del UROtel- és un estudi espanyol multicèntric i multidisciplinar que investiga les causes genètiques, ambientals i els factors pronòstic del càncer de bufeta i és a partir d'aquest estudi que s'han establert part dels objectius principals d'aquesta tesi. L'estudi agregat d'estudis cas-control europeus i nord-americans avalua principalment els factors de risc ambientals del càncer de bufeta, analitzant-se en aquest treball, el factor de risc més important: el tabac. Així, l'objectiu

principal de la tesi és el d'analitzar les diferències entre homes i dones en el càncer de bufeta urinària a tres nivells: etiològic, clinicopatològic i pronòstic.

METODOLOGIA I RESULTATS

Les dades analitzades provenen dels dos estudis esmentats. Amb els pacients i dades de l'estudi EPICURO s'ha analitzat la raó homes:dones, les característiques clinicopatològiques dels tumors i el diferent pronòstic de la malaltia segons el sexe. L'estudi va incloure 1356 casos incidents de bufeta de 5 regions d'Espanya: àrea metropolitana de Barcelona, Vallès, Elx, Tenerife i Astúries. Es va obtenir informació sociodemogràfica a partir d'una entrevista personal amb el pacient, i informació sobre les característiques anatomo-patològiques dels tumors i sobre el procés diagnòstic i tractament a partir de la revisió sistemàtica de les històries clíniques dels casos inclosos. Amb els primers 615 pacients es va fer una anàlisi descriptiva que va mostrar diferències en la incidència de càncer de bufeta entre homes i dones (raó homes:dones 6,7:1) i diferències segons el sexe en les característiques tumorals. Es va observar que les dones tenien tumors infiltrants més grans i tumors més múltiples. Les dades també indicaven que les dones havien rebut tractaments adjuvants a la RTU més freqüentment que no pas els homes. Per fer aquesta anàlisi estadística es va utilitzar una xi-quadrat o una F-fisher per comparar variables categòriques entre sexes i una t-student o una U de Mann-Whitney per variables contínues. Amb les dades de l'estudi EPICURO també es va estudiar si existien diferències entre sexes quant al risc de recidivar i progressar dels tumors superficials i quant al risc de morir dels pacients amb tumors infiltrants. Es van estimar les corbes de Kaplan-Meier per a cadascun dels esdeveniments i el sexe, comparant les corbes amb el test del log-rank i el de Breslow. També es va fer una regressió de Cox de forma bivariada i multivariada ajustada pels diferents factors pronòstic establerts per aquest càncer. Es va observar que els tumors de les dones tenien

més risc de recidivar i progressar, però no es van trobar diferències entre sexes quant al risc de morir.

L'altre projecte és un "pooled" anàlisi de 14 estudis cas-controls europeus i nord-americans que avaluaven el diferent risc de càncer de bufeta entre dones i homes davant un mateix patró d'exposició al tabac. La població total d'estudi fou de 8316 casos i 17406 controls. L'associació de càncer de bufeta amb l'exposició al tabac fou mesurada amb l'odds ratio i el seu corresponent interval de confiança del 95%. Es va fer, també, una metanàlisi per estudiar la heterogeneïtat entre els estudis i es van estimar les corbes dosi-resposta per homes i per dones utilitzant models additius generalitzats. No es van trobar diferències importants entre sexes en el risc de desenvolupar càncer de bufeta associat al tabac.

CONCLUSIONS

La primera conclusió d'aquest compendi de treballs és la diferència en la incidència de patir càncer de bufeta segons el sexe. El nostre estudi confirmava que la raó homes:dones era de quasi 7:1 tal i com havien descrit altres estudis. La pregunta que es va plantejar davant una diferència tan important fou si el càncer de bufeta dels homes i de les dones podien ser dues entitats patològiques diferents. L'observació de les lleugeres diferències que es van trobar en les característiques anatomo-patològiques dels tumors va recolzar aquesta hipòtesi. Una hipòtesi sobre les causes de les diferències trobades segons el sexe estava relacionada amb els factors de risc ambientals descrits, en concret, el tabac com a factor de risc més important per al càncer de bufeta. Contràriament a l'esperat, no varem trobar una diferència en el risc de desenvolupar càncer de bufeta segons el sexe davant una mateixa exposició al tabac, però sí que la seva exposició és més prevalent en els homes i potser per aquest motiu hi trobem una major incidència. A part d'altres factors exògens (ocupació, fàrmacs, dieta, etc...), factors endògens (genètics, hormonals, anatòmics) ajudarien a explicar que el risc de

desenvolupar càncer de bufeta i les característiques anatomo-patològiques tumorals fossin diferents entre sexes. També es va analitzar el diferent risc de presentar recidives, progressions i el risc de morir entre sexes i es va observar que els tumors de les dones tenien un risc superior de recidivar com ha estat descrit per alguns autors, i probablement de progressar, sense haver-hi constància d'aquest fet en la literatura. No obstant això, no es varen trobar diferències entre sexes quant al risc de morir dels pacients amb càncer de bufeta infiltrant ,tot i que ha estat descrit en la literatura una supervivència inferior en les dones amb càncer de bufeta.

Les implicacions futures dels resultats d'aquests treballs van enfocades a estudiar més a fons els factors genètics i/o hormonals implicats en el càncer de bufeta i la seva possible interacció amb factors ambientals implicats en l'etiologia i pronòstic d'aquest càncer. L'estrategia que es planteja és fer aquest estudi dins del Consorci Internacional d'Estudis Cas- Control de Càncer de Bufeta.

I. INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

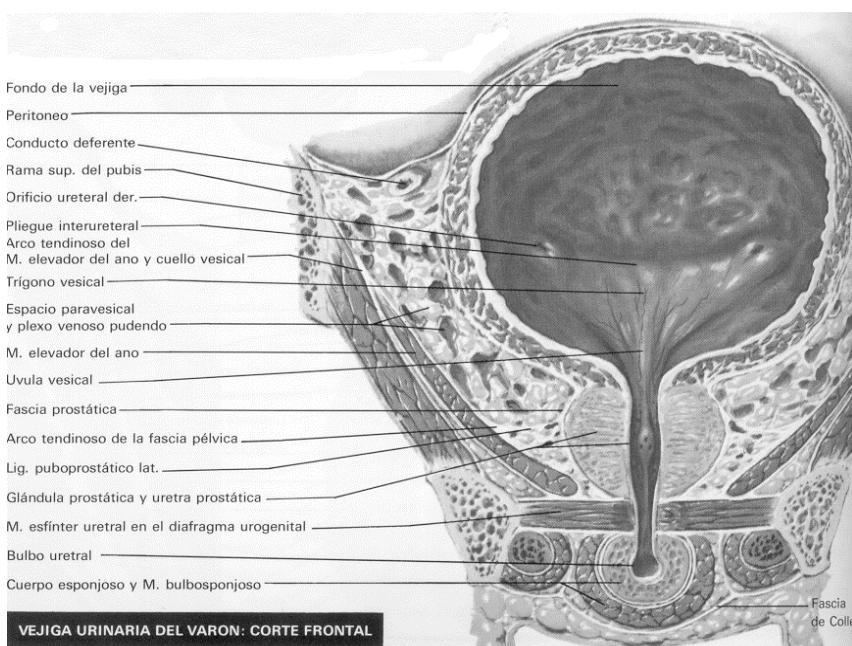
1.1 ANATOMIA I HISTOLOGIA DE LA BUFETA

La bufeta urinària és una cavitat localitzada a la pelvis anterior, directament en contacte amb el pubis. En l'home, la glàndula prostàtica la separa del terra muscular pèlvic i, en canvi, en la dona, es situa directament sobre el terra muscular. La uretra de la dona doncs, és més curta que la dels homes.

El fons de la bufeta és la porció posterior-superior, ampla i central, en canvi el vèrtex correspon a la regió anterior-superior. A la part posterior hi ha el cos i els dos orificis ureterals. Aquests orificis limiten per sota amb el coll, i aquesta àrea triangular delimitada pels dos orificis i el coll, s'anomena trígono vesical (figura 1) (Netter F, 1993).

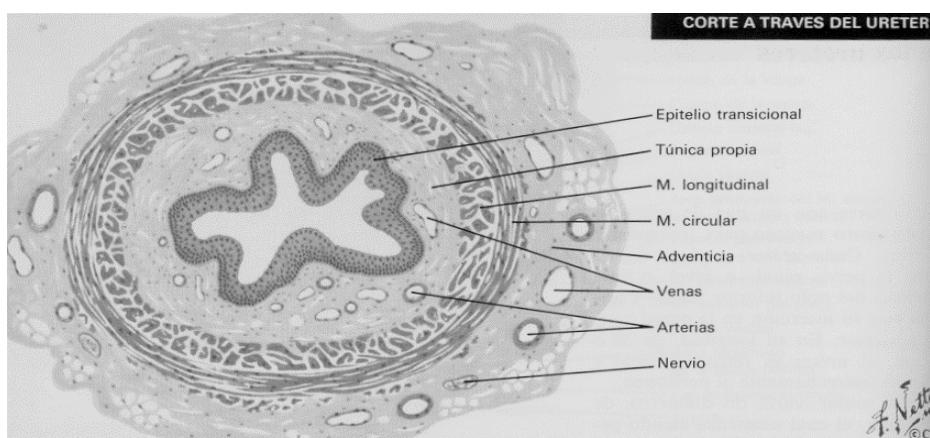
En l'ésser viu, la bufeta plena d'orina adopta una forma esfèrica i puja a la cavitat abdominal al llarg de la paret anterior de l'abdomen. En canvi, quan no està plena, la bufeta té una forma de tetràedre amb una cúpula, una cara anterior, una de posterior o fundus, dues de laterals i el coll.

Figura 1. Anatomia de la bufeta d'un home



Histològicament, podem destacar, en primer lloc, una capa adventícia de teixit format de col.lagen que fixa la bufeta i l'urèter als teixits contigus. A continuació, hi ha la túnica muscular formada de dues capes, que en algunes zones de la bufeta poden arribar a ser tres. La capa muscular interna està formada per fibres longitudinals, i la segona capa està formada per fibres circulars. Entre les fibres longitudinals es troba el múscul detrusor que és el responsable de buidar la bufeta quan està plena. Finalment hi ha una capa mucosa recoberta per un epitelí transicional que en la bufeta no distesa pot tenir fins a vuit capes (figura 2) (Netter F, 1993). L'epitelí transicional, doncs, és el més típic, encara que hi podria haver zones amb epitelí cilíndric o epitelí escamós, sent aquest últim lleugerament més freqüent en les dones (Algaba F, 1990).

Figura 2. Histologia de la bufeta



1.2 EL CÀNCER VESICAL

Les primeres evidències escrites sobre tumors cancerosos, apareixen en el Papir d'Ebers (1500 aC) i en el Papir d'Edwin Smith. (www.psicom.uson.mx/maestria/HTML/11-1-1.htm). Són, però, els grecs els primers a reconèixer el càncer com una malaltia concreta i els responsables de donar-li el nom de carcinoma (www.diariomedico.com/edicion/noticia/0,2458,231461,00.html). Quant a tumors urològics, en el segle XVIII d.C, el Dr. Francisco Chopart va publicar un tractat de malalties urinàries on es feien descripcions anatomo-patològiques (postmorten) de diferents tipus de càncer vesical (www.urologiaaldia.com.ve).

1.2.a. Classificació dels tumors:

Segons els processos proliferatius de la mucosa vesical siguin de tipus neoplàsic o no neoplàsic, es poden classificar els tumors vesicals de la següent manera (Algaba F, 1990):

Benignes

1. Pòlips i papil.lomes

Tot i que els papil.lomes es consideren com el creixement de l'urotelí normal, la seva evolució no és sempre benigna, ja que en alguns casos, poden recidivar i fins i tot progressar en grau i estadi. La seva incidència és al voltant d'un 3% (Algaba F, 1990).

Malignes (carcinomes de la bufeta urinària): classificats segons la histogènesi, el grau de diferenciació i l'estadificació.

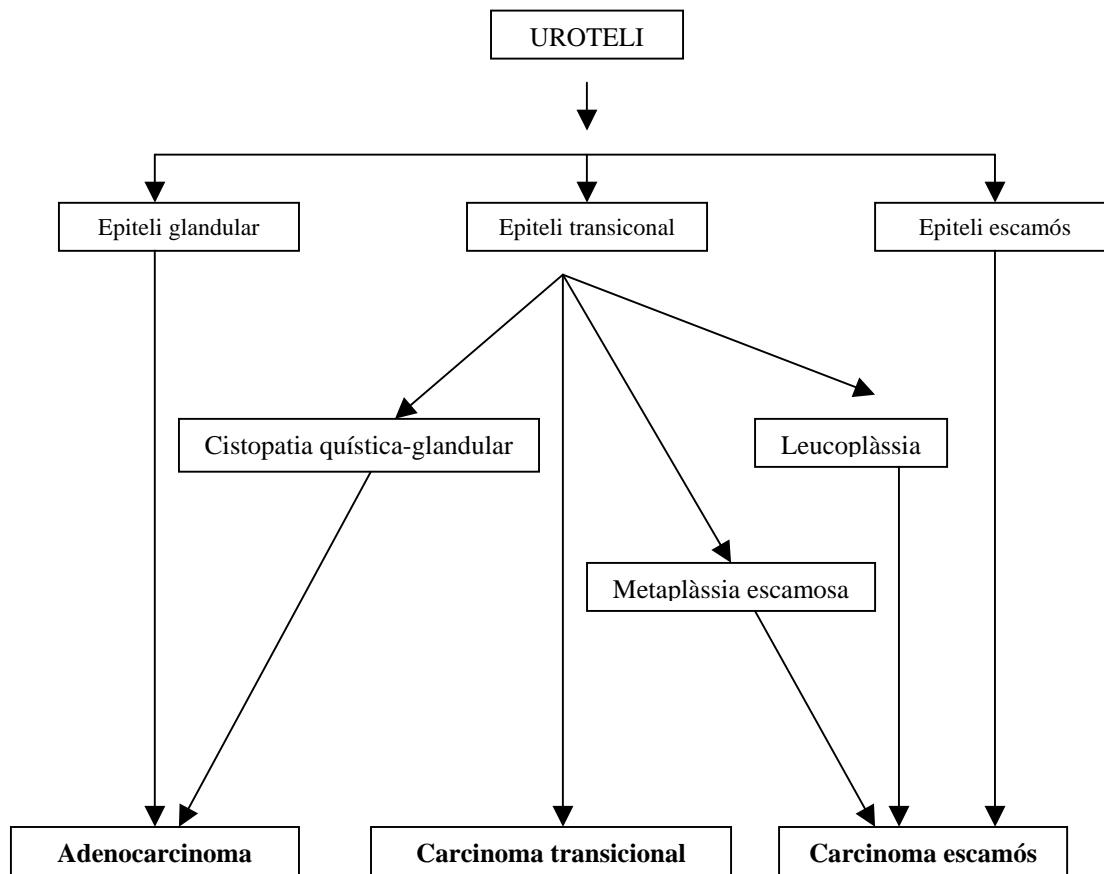
2. Neoplàsia urotelial de baix potencial de malignitat
3. Carcinoma urotelial in situ
4. Carcinoma urotelial (de cèl.lules transicionals)
5. Carcinoma de cèl.lules escamoses

6. Adenocarcinoma
7. Adenocarcinoma uracal
8. Altres carcinomes: carcinoma sarcomatoide i de cè.l.lules gegants, carcinosarcoma tumor-mixt mesodèrmic, carcinomes productors de gonadotrofina coriònica humana, carcinomes de cè.l.lules petites
9. Sarcomes: ràbdomiosarcomes i leiomiosarcomes
10. Limfomes

Els tumors vesicals s'originen a l'uroteli de la bufeta, principalment a partir de l'epiteli transicional (figura 3). La majoria dels tumors vesicals, aproximadament un 95%, són de cè.l.lules transicionals. Al voltant d'un 3% són de cè.l.lules escamoses i prop d'un 2% són adenocarcinomes (Kantor AF et al., 1988; Kiemeney LA et al., 1994). La resta de tumors apareixen en una proporció molt petita. El carcinoma in situ és un tipus especial de tumor pla molt agressiu.

Encara que no hi ha consistència entre els diferents estudis, en ambdós sexes existeix un predomini de carcinomes transicionals. Els adenocarcinomes són de predomini masculí i, en canvi, els tumors escamosos es podrien repartir d'una forma equitativa en ambdós sexes (Johansson SL et al., 1997) o fins i tot ser més freqüents en dones (Hickey D et al., 1988).

Figura 3. Histogènesi dels carcinomes vesicals més freqüents (Algaba F, 1990):



1.3 INCIDÈNCIA, MORTALITAT

INCIDÈNCIA

Segons dades publicades per la IARC (Ferlay J et al., 2004 "Globocan 2002"), el càncer de bufeta a nivell mundial és el 7^è tumor més freqüent en els homes amb una taxa crua per 100.000 habitants/any de 8,8 i, en canvi, en les dones, ocupa el 14^è lloc amb una taxa d'incidència de 2,7.

A Europa del Sud en global, el càncer de bufeta ocupa el 4^{art} lloc en els homes i el 12^è en les dones amb una taxa crua per 100.000 habitants/any de 46,6 i de 8,7 respectivament.

A Espanya el càncer de bufeta en homes ocupa el 4^{art} lloc per darrera el càncer de pulmó, el de pròstata i el colorectal, i en les dones ocupa el 14^è lloc; les taxes d'incidència són de 55* 100.000 h/any en els homes i de 7,4* 100.000 h/any en les dones i similars a les d'altres països del sud d'Europa com Itàlia que té unes taxes de 57,5 i 11,3 en homes i dones respectivament.

La raó homes: dones per aquest càncer és de 3:1 als EEUU i nord d'Europa (Parkin D et al., 1997) mentre que a Espanya i a Catalunya, aquesta raó és aproximadament de 6-7:1 (Parkin DM et al., 1999; Borràs JM et al., 2000). L' excés de risc en homes, especialment dels carcinomes de cèl.lules transicionals, s'observa a nivell internacional i en tots els grups d'edat (Hartge P et al., 1990).

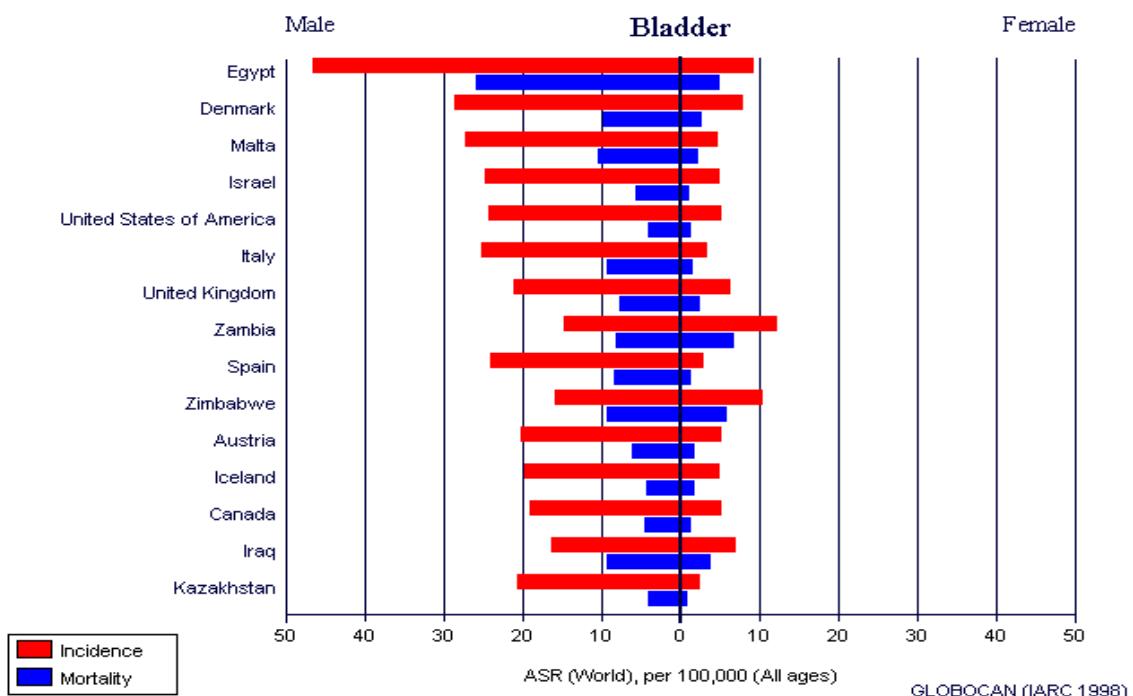
MORTALITAT

La taxa crua de mortalitat per 100.000 habitants/any és també més elevada en homes a nivell internacional sent de 3,5 en els homes i 1,2 en les dones. A Europa del Sud, les taxes són de 13,9 en els homes i 3,4 en les dones i, a Espanya, de 17,2 en els homes i 3,5 en les dones. (Ferlay J, et al., 2004 "Globocan 2002").

Com es pot observar, les taxes de mortalitat són més baixes que les d'incidència, indicant que la majoria dels tumors de bufeta tenen una evolució crònica. També s'evidencia que les taxes de mortalitat són més properes entre sexes, el que suggereix una evolució diferent d'aquest tumor en els homes i en les dones.

Les taxes crues de mortalitat a l'estat espanyol, han anat en augment sobretot en homes des de 1960 (Ruiz Cerdá Jl et al., 1995).

Figura 4. Incidència i Mortalitat; taxa anual estandarditzada per edat en relació a la incidència i mortalitat mundial (Ferlay J, et al., 1998 "Globocan 1").



1.4 FACTORS DE RISC

El factor de risc més fortament associat al càncer de bufeta és el **tabac**, amb una relació directa tant amb la quantitat, com amb la durada (Doll R et al., 1994; Brennan P et al., 2000). L'associació és més important en els tumors transicionals i en els escamosos (Fortuny J et al., 1999). En les poblacions occidentals, el consum de tabac és responsable del voltant del 50% del càncer de bufeta en homes (Kogevinas M et al., 2000). En dones, la proporció és inferior, aproximadament del 33% (González CA et al., 1985; Burch JD et al., 1989; Burns PB et al., 1991; Zeegers MP et al., 2002). S'ha vist que després de 5 anys de deixar de fumar, el risc disminueix en un 20-30%, però aquest risc mai és igual al dels no fumadors (Brennan P et al., 2000). El tabac negre, que conté als nivells d'amines aromàtiques, presenta el doble de risc de desenvolupar càncer de bufeta que el ros (Vineis P et al., 1984; Vineis P et al., 1988).

Les **exposicions ocupacionals**, de predomini masculí bàsicament, constitueixen el segon gran grup de factors de risc associats al càncer de bufeta. Concretament, els treballadors de tintoreries, pelleters, mecànics, pintors, tècnics dentals i treballadors que intervenen en la fabricació de paper entre altres, presenten un augment de risc de desenvolupar aquest càncer. L'increment de risc en aquests treballadors ve donat, especialment, per l'exposició a determinats productes químics com els tints d'anilina, 2-naftilamina, xenilamina i benzidina. S'ha estimat que aquesta exposició laboral, seria la responsable del desenvolupament d'aquest càncer entre un 4% i un 24% en els països desenvolupats existint variacions segons el tipus d'exposició (González CA et al., 1985; Burns PB et al., 1991; Vineis P et al., 1991; Mannelje A et al., 1999).

Altres factors implicats en el desenvolupament del càncer de bufeta són els antiinflamatoris amb **fenacetina** (Fair WR et al., 1993; Rosell R et al., 1995), la **ciclofosfamida** (Volkmer BG et al., 2005) i les **cistitis** relacionada amb l'esquistosomiasi en poblacions on el paràsit és endèmic com a Egipte, associada sobretot amb el carcinoma escamós. Les cistitis recurrents podrien augmentar també el risc de càncer de bufeta, sobretot en dones, ja que aquestes acostumen a tenir més infeccions urinàries que els homes. La infecció produiria nitrits que serien convertits a nitrosourea que seria el carcinogen implicat en el desenvolupament del càncer de bufeta (Dolin PJ et al., 1994), tot i que aquests resultats no són concluents, ja que aquesta exposició és difícil de mesurar.

Per últim, existeixen altres factors que també podrien estar implicats en la carcinogènesi vesical com el **cafè o altres begudes amb cafeïna** (Piper JM et al., 1986; Kantor AF et al., 1988; Cohen SM et al., 1992) i els **tints de cabells** en dones (Gago-Dominguez M et al., 2001). També s'han descrit les associacions amb els productes derivats de la **cloració de l'aigua** (King WD et al., 1996; Koivusalo M et al., 1998; Villanueva CM et al., 2004), principalment en homes (Cantor KP et al., 1998). Més discutit és el paper dels **edulcorants artificials** (Hoover RN et al., 1980; Piper JM et al., 1986).

El **consum de fruites i verdures** presentaria una associació negativa amb el risc de càncer de bufeta particularment en els homes (Wakai K et al., 2000; Castelao JE et al., 2004).

Alguns autors apunten que els factors de risc ambientals no serien els únics implicats en el desenvolupament del càncer de bufeta en homes i en dones (Fernandez Fernandez A et al., 1998); hi podrien participar també, factors **anatòmics, hormonals, genètics o hàbits urinaris** (Matanoski GM, 1981; Hartge P et al., 1990; Cantor KP et al., 1992; Madeb R et al., 2004). No obstant això, aquestes hipòtesis han estat poc explorades.

1.5 CARACTERÍSTIQUES TUMORALS, FACTORS PRONOSTIC

1.5.a. Grau de diferenciació

Es basa en l'atípia cel.lular o anormalitat nucleica, i és un dels principals factors pronòstic per molts càncers entre els quals hi ha el de bufeta. Els tumors es classifiquen en Grau 1 (ben diferenciat), Grau 2 (moderadament diferenciat) i Grau 3 (pobrament diferenciat) (Fair WR et al., 1993).

Existeixen pocs estudis que informin de diferències entre sexes quant al grau de diferenciació del càncer de bufeta. Un estudi va descriure que un 35,2% de les dones presentaven tumors de baix grau comparat amb un 7,4% dels homes (Romero JA et al., 1992). Laor E i col.laboradors també van trobar una freqüència menor de tumors d'alt grau en dones (Laor E et al., 1984).

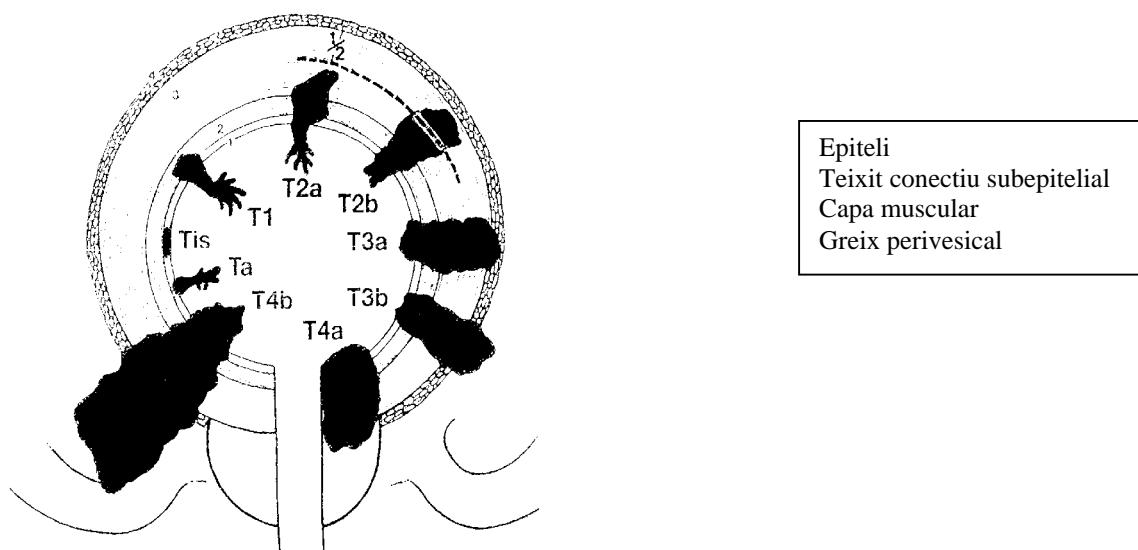
1.5.b. Tumors superficials i infiltrants – estadificació (TNM)

La divisió entre tumors superficials i infiltrants s'ha fet bàsicament en funció del sistema TNM (International Union Against Cancer, 1999). Aquesta classificació dels tumors en diferents grups sorgeix perquè els tumors poden tenir una evolució diferent segons si són

localitzats a submucosa o si s'estenen a múscul i òrgans adjacents. L'estadificació del tumor reflecteix el seu creixement, i per tant, representa una ajuda per als clínics a l'hora d'establir el tractament o de donar indicacions quant al pronòstic.

Els tumors vesicals, doncs, es classifiquen en superficials (Ta, Tis, T1), és a dir limitats a la submucosa, o infiltrants (T2, T3, T4) que envaeixen múscul, greix perivesical o estructures adjacents (Annex 1).

Figura 5. Detall de la bufeta i el TNM segons la infiltració



El 75% dels malalts diagnosticats de càncer de bufeta presenten tumors superficials (Rubben H et al., 1988; Fleshner NE et al., 1996; Baniel J, 1999; Brauers A et al., 2000) i el 25% restant són diagnosticats quan el tumor ja infilitra la capa muscular, greix perivesical o estructures adjacents. Per sexes, s'ha descrit que els homes tindrien un 32% més de risc de ser diagnosticats quan el tumor és superficial que no pas les dones (Mungan N et al., 2000). Tanmateix, un altre estudi va observar justament el contrari: eren els homes que presentaven estadis més avançats en el moment del diagnòstic inicial de tumor de bufeta (Romero JA et al., 1992).

La combinació dels tres components del TNM determina els diferents estadis del càncer de bufeta (AJCC, 1997) (Annex 1).

1.5.c. Altres factors pronòstic patològics

Tot i que la invasivitat i el grau són bons predictors de l'evolució de la malaltia (aparició de recidives i progressions tumorals i supervivència dels pacients), la grandària, la multiplicitat i la localització tumoral són marcadors que els uròlegs també tenen en compte a l'hora de determinar el pronòstic de la malaltia (Koch M et al., 1988; Mulders PF et al., 1994; Páez Borda A et al., 1995; Millán-Rodríguez F et al., 2000). No hi ha estudis que determinin si aquests factors pronòstic són diferents entre sexes.

1.5.d. Aspectes moleculars

Els factors pronòstic majoritàriament definits pel càncer de bufeta són clínics i patològics. Ara bé, el recent progrés en biologia molecular fa que la recerca s'encamini, cada cop més, a trobar els mecanismes moleculars implicats en la carcinogènesi del càncer de bufeta i de com les alteracions moleculars poden predir el pronòstic d'aquest càncer. Entre els diferents marcadors moleculars estudiats, hi ha la sobreexpressió de p53. La mutació del gen supressor tumoral p53 és una de les més freqüentment trobades en tumors malignes. Aquest gen està implicat en la regulació i control del cicle cel.lular i si està alterat comporta una inestabilitat genètica. Les alteracions en el gen p53 provoquen una pèrdua de la funcionalitat de la proteïna resultant. La proteïna mutada canvia la seva conformació provocant un augment en la seva vida mitjana, cosa que fa que s'acumuli i es pugui detectar per anàlisi immunohistoquímica.

S'ha suggerit que el p53 tindria un paper no sols en el desenvolupament del càncer de bufeta sinó també seria un factor pronòstic per aquest càncer, tot i que existeix controvèrsia en el paper predictiu del p53 (Qureshi KM et al., 1998; Gontero P et al., 2000; Hitchings AW et al., 2004; Malats N et al., 2005). La sobreexpressió de p53

però, no és l'únic marcador implicat, existeixen altres marcadors moleculars que podrien predir, ja de forma individual o en patrons, el risc de recidives, progressions i mort dels pacients, però és necessari que el seu valor sigui validat en altres estudis.

Tot i que s'han fet avenços en la identificació de marcadors moleculars, els factors pronòstic típics com l'estadificació, el grau, la multiplicitat i la grandària continuen sent els més utilitzats en la pràctica clínica.

1.6 PRESENTACIÓ CLÍNICA

La majoria dels pacients amb càncer de bufeta presenten hematúria com a primera manifestació de la malaltia (Mommsen S et al., 1983; Baniel J, 1999; Mungan N et al., 2000) i és el símptoma més freqüent en ambaós sexes. Es presenta en un 80% dels homes i en un 70% de les dones (Mommsen S et al., 1983; Kiemeney LA et al., 1994; Mungan N et al., 2000). En pacients d'edat avançada amb hematúria és obligatori descartar la presència d'un càncer de bufeta ja que la presència de sang en orina és també un signe d'inflamació crònica de l'epiteli i una història de cistitis crònica podria emmascarar el càncer de bufeta i provocar un retard en el diagnòstic. Atès que la cistitis és més freqüent en dones, s'ha suggerit que serien aquestes les més susceptibles de patir un retard diagnòstic diagnosticant-se en estadis més avançats (Hickey D et al., 1988; Anton-Culver H et al., 1993; Mungan N et al., 2000). Alguns autors han descrit un retard diagnòstic de 18,5 mesos en les dones comparat a uns 8 mesos en els homes (Romero JA et al., 1992). No obstant això, aquest retard vist en les dones és bàsicament un retard mèdic (període entre primera visita i diagnòstic) ja que les dones acostumen a consultar el metge poc després del primer símptoma (Mommsen S et al., 1983). La simptomatologia irritativa (disúria, polaquiúria) es dóna en un 30% dels malalts i s'acostuma a associar a un carcinoma in situ multifocal (Rosell R et al., 1995). En

processos avançats, els pacients poden presentar un dolor lumbar (per ureterohidronefrosis), estrenyiment, dolor pèlvic i edema d'extremitats inferiors a causa de la compressió limfàtica (Rosell R et al., 1995). No s'han descrit diferències en la freqüència d'aquest símptomes segons el sexe.

1.7 PROCÉS DIAGNOSTIC

Davant la sospita de càncer de bufeta es realitza un *sediment d'orina* per tal de detectar eritròcits i *citologies seriades* per tal de detectar cèl.lules malignes.

L'avaluació inicial del patient inclou *l'ecografia vesical* que permet visualitzar tumors majors de 2 cm. També *la urografia intravenosa* que permet visualitzar tumors majors de 3 cm., encara que la seva màxima utilitat radica en el fet que permet conèixer l'estat dels ronyons i detectar tumors sincrònics en altres segments de la via urinària.

Aquesta valoració inicial del malalt es complementa amb la cistoscòpia que és la visualització de l'interior de la bufeta per mitjà d'un instrument endoscòpic.

Si es detecten masses tumorals s'ingressa el malalt i se'l programa per fer-li una *resecció transuretral (RTU)* que permetrà extirpar el tumor i a la vegada fer *biòpsies normalitzades* de qualsevol lesió sospitosa i de forma sistemàtica en, coll, trígon, uretra prostàtica i parets laterals per descartar lesions multifocals i la presència de carcinoma in situ associat. Aquesta intervenció quirúrgica proporciona teixit que es podrà analitzar anatomopatològicament per poder classificar el tipus, estadi i grau de la massa o masses tumorals.

Després de la confirmació histològica, l'estudi d'extensió consisteix en la realització d'una *TAC pèlvica* per determinar l'extensió tumoral i l'affectació ganglionar regional en cas que el tumor sigui infiltrant ($\geq T2$). *La TAC abdomino-toràcica, la radiografia de tòrax i la gammagrafia òssia* completen l'estudi i serveixen per detectar metàstasi a distància

(Rosell R et al., 1995) (www.cancernews.com "Diagnosis and treatment of bladder cancer").

A partir del primer diagnòstic es fa un seguiment del malalt mitjançant una cistoscòpia de control cada 3 o 6 mesos segons l'estadi del tumor i centre sense haver-hi un protocol establert.

No hi ha cap evidència en la literatura científica d'estudis que demostrin diferències quant a la utilització de proves diagnòstiques del càncer de bufeta segons el sexe.

1.8 ESTRATÈGIES TERAPEUTIQUES

Existeixen variacions segons el país i tipus d'hospital quant al tractament per al càncer de bufeta. Diferències, d'altra banda, degudes, a l'edat, a l'estat general del malalt i la tendència de l'uròleg a ser més o menys conservador en el tractament.

El tractament estàndard pels tumors superficials (www.uroweb.org ("Guidelines")) és la ressecció transuretral (RTU). Aquesta tècnica es pot utilitzar també com a prova diagnòstica (vegeu apartat anterior). Segons les característiques tumorals (grau de diferenciació, invasivitat, grandària, multiplicitat del tumor i presència de carcinoma "in situ") s'administren fàrmacs quimioteràpics o BCG (Bacil Calmette-Guérin) com a tractament adjuvant.

Els factors pronòstic han permès classificar els tumors superficials en tres grups segons si el risc de recidivar o progressar és **baix** (tumor únic, Ta, G1, ≤ 3 cm), **alt** (T1, G3, multifocal, cis) o **intermedi** (la resta de tumors: Ta-1, G1-2, multifocal, >3 cm) i en cada cas l'aplicació de quimioteràpics o BCG és diferent (Oosterlinck W et al., 2002); els de baix risc no necessitaran quimioteràpia adjuvant després de la RTU; els d'alt risc rebran BCG endovesical; i els de risc intermedi, quimioteràpia endovesical o BCG sense haver-hi gaire consens entre diferents assaigs clínics, ja que tot i que la BCG podria obtenir

millors resultats també té més toxicitat (Lamm DL et al., 1991; Bouffoux C et al., 1992; Van der Meijden AP et al., 2001; Bohle A et al., 2003; Bohle A et al., 2004; Shelley MD et al., 2004). La BCG està especialment indicada per als tumors T1GIII (Gohji K et al., 1999; Millán-Rodríguez F et al., 2000), ja que aquests tenen un alt risc de progrésar (Herr HW, 1997), sobretot, si estan associats a carcinoma in situ (Vicente J et al., 1991).

Quant als tumors infiltrants, la cistectomia radical amb limfadenectomia i posterior derivació urinària es considera el tractament estàndard (www.uroweb.org ("Guidelines")). Tanmateix, la cirurgia radical es pot reservar per a pacients joves amb estudi d'extensió negatiu i amb una esperança de vida superior als 10 anys (Oosterlinck W et al., 2002). En pacients més grans i amb més mal pronòstic es tendeix a ser més conservador. La cistectomia parcial està indicada només en una petita proporció de pacients, amb tumors petits, únics, situats a cúpula i no associats a carcinoma in situ (Rosell R et al., 1995). La quimioteràpia endovenosa combinada o no amb el tractament local del tumor (cirurgia), té com a objectiu el tractament de micrometàstasi. Els quimioteràpics sistèmics més utilitzats són: metotrexat, vinblastina, doxorubicina i cisplatí (M-VAC). Aquesta teràpia té bons resultats encara que sigui altament tòxica (Dawson C et al., 1996).

El paper de la radioteràpia és força controvertit, però es creu que juga un paper important en alguns tumors no candidats a tractament quirúrgics (Dawson C et al., 1996).

La combinació quimioteràpia més cirurgia no sembla estar associada al sexe, però en un estudi de Fleshner et al, es va observar que les dones rebien més tractament combinat de cirurgia i radiació (Fleshner NE et al., 1996).

1.9 EVOLUCIÓ, HISTORIA NATURAL I SUPERVIVÈNCIA

En els tumors superficials, la taxa de recidiva després de la ressecció transuretral (RTU) és del 30-85%, mentre que la progressió a carcinoma invasiu és del 10-30% (Dawson C et al., 1996). El grau i l'estadi, entre altres, tal com la multiplicitat, la multifocalitat, la grandària, el nombre de recidives, el temps fins a la primera recidiva, l'edat, la histologia, la invasió limfàtica i la presència de carcinoma in situ, han estat proposats com a factors predictius de l'evolució dels pacients (Zieger K et al., 1998; Busto Catanon L et al., 2001). Així, el risc de progressar d'un tumor que envaeix làmina pròpria (T1) i de grau III pot arribar a ser del 50% (Oosterlinck W, 2004) i la supervivència als 5 anys del 80% (Patard J et al., 2001; Serretta V et al., 2004; Thalmann GN et al., 2004). En canvi un tumor limitat a l'epiteli i de grau I, el risc de progressió és només del 2% i la seva supervivència als 5 anys és del 95% (Fair WR et al., 1993).

Els tumors infiltrants poden disseminar-se per via limfàtica o per via hematògena a pulmó, os i fetge. Només un 5% dels pacients, en el moment del diagnòstic, presenten metàstasi a distància (Rosell R et al., 1995).

L'evolució dels tumors de bufeta és a vegades imprevisible; per això, les citologies i cistoscòpies seriades de control són el millor mètode per detectar l'aparició d'un nou tumor.

S'ha descrit una evolució diferent del càncer de bufeta segons el sexe. Alguns autors han descrit un risc de recidivar i progressar major en dones (Arrizabalaga Moreno M et al., 2001) i també s'ha descrit que les dones amb aquest càncer tenen una pitjor supervivència (Micheli A et al., 1998; Mungan N et al., 2000).

1.10 JUSTIFICACIÓ DEL TREBALL el perquè del sexe

Les característiques pròpies de cada sexe vénen determinades per la dotació genètica. Això explicaria, en part, que la presentació i evolució de les malalties fos diferent en homes i en dones (Wizeman TM, 2001). De fet, està ben establert que les dones tenen una esperança de vida superior als homes. L'explicació més plausible és que les diferències en la salut de la població són fruit d'una interrelació entre l'ambient i el genotip. I si els serveis sanitaris volen atendre correctament les necessitats, tant dels homes com de les dones, s'han de prendre seriosament les diferències no només biològiques sinó també les exposicions ambientals i els factors sobre classe social que fan que els homes i les dones estiguin integrats en un marc diferent dins la nostra societat (Artacoz L, 2004). És a dir, que les diferències entre homes i dones en la salut no són exclusivament biològiques sinó que existeixen condicionants ambientals i socials associats amb el gènere, com la situació laboral o la classe social.

A Espanya, la incidència de càncer de bufeta en els homes és de 6 a 7 vegades superior a la de les dones (Fernandez Fernandez A et al., 1998; Parkin DM et al., 1999) i la mortalitat és de 4 a 5 vegades superior en els homes. Tant la incidència com la mortalitat d'aquest càncer han augmentat en el nostre àmbit en les darreres dècades. Les diferències observades en la incidència entre sexes són en part a causa dels factors de risc, sobretot del tabac que és més prevalent en homes, encara que hi poden haver altres mecanismes implicats tant exògens com endògens. Se sap que el tabac és un factor de risc de diverses malalties, però no és sabut en la societat que tingui tant de pes en el càncer de bufeta. Com que l'evolució de la malaltia pot ser diferent segons s'ha descrit en la literatura, és necessari estudiar perquè malgrat que els homes han fumat més i tenen més incidència, són les dones amb càncer de bufeta les que tenen una pitjor supervivència. Així doncs, a part d'intentar trobar els mecanismes implicats en l'aparició del càncer de bufeta de cara a implementar programes de

prevació primària, és important analitzar les característiques i el desenvolupament d'aquest tumor perquè els pacients puguin beneficiar-se d'un tractament més afectiu. És necessari, doncs, trobar pautes de tractament adequades a cada sexe per poder reduir la mortalitat per càncer de bufeta tant en homes com en dones. La informació que ha generat l'estudi pot contribuir a consensuar les millors estratègies per a l'atenció dels pacients amb càncer de bufeta.

La tesi doctoral està dirigida a identificar diferències del càncer de bufeta entre homes i dones a tres nivells: etiològic, clínic/anatomopatològic, i pronòstic. L'estudi es basa en una de les sèries de malalts amb càncer de bufeta, més llargues estudiades fins al moment i en un estudi agregat internacional de diferents estudis cas-control de càncer de bufeta.

Concretament el que es vol estudiar és:

1. La raó per sexes, la presentació clínica i les característiques anatomicopatològiques dels tumors en homes i dones.
2. El diferent risc de desenvolupar càncer de bufeta en homes i dones davant el principal factor de risc: el tabac.
3. El diferent pronòstic de la malaltia (recidives i progressions dels tumors i mort del pacient) en homes i dones.

II. OBJECTIUS I HIPOTESIS

2. OBJECTIUS i HIPOTESIS

L'objectiu principal de la tesi és analitzar les diferències del càncer de bufeta urinària entre homes i dones a tres nivells: etiològic, clínic i pronòstic.

Els objectius específics de l'estudi i les hipòtesis en què es basen cadascun d'ells són:

- 1) Calcular la raó homes:dones en les àrees d'estudi.

Hipòtesi 1: La raó homes dones és de 6-7:1 en el nostre àmbit, tal i com està descrit.

- 2) Comparar, entre sexes, les característiques anatomo-patològiques dels tumors i de presentació de la malaltia.

Hipòtesi 2.1: Els tumors de bufeta entre homes i dones són diferents quant a les seves característiques anatomo-patològiques, sobretot pel que fa a l'estadificació i grau com a factors pronòstics més importants.

Hipòtesi 2.2: Les dones són més grans en el moment del diagnòstic.

Hipòtesi 2.3: Les dones pateixen un retard en el diagnòstic del càncer de bufeta malgrat tenir uns símptomes de presentació similars.

- 3) Determinar si l'atenció al pacient quant a la realització de proves diagnòstiques i d'extensió així com el tractament aplicat és diferent entre sexes.

Hipòtesi 3: No hi ha diferències entre homes i dones en el maneig i en el tractament rebut.

- 4) Identificar si el risc de patir càncer de bufeta associat al tabac és diferent segons el sexe.

Hipòtesi 4: Les dones presenten un risc superior als homes de desenvolupar càncer de bufeta sota una mateixa exposició al tabac.

OBJECTIU SECUNDARI PARCIALMENT ESTUDIAT (ARTICLE EN PREPARACIÓ):

- 5) Detectar diferències en l'evolució de la malaltia entre sexes, concretament en el risc de recidivar, progressar i de morir per càncer de bufeta.

Hipòtesi 5.1: El pronòstic de les dones amb càncer de bufeta és pitjor al dels homes; els tumors de les dones tenen més tendència a recidivar, i el temps que transcorre fins a la primera recidiva és més curt.

Hipòtesi 5.2: Els tumors de les dones tenen més possibilitat de fer progressions que els dels homes i el temps fins a la progressió tumoral és més curt.

Hipòtesi 5.3: La supervivència de les dones amb càncer de bufeta és menor que la dels homes.

III. METODOLOGIA I RESULTATS

3. METODOLOGIA I RESULTATS

En aquest apartat es presenta un resum global de la metodologia dels estudis i a continuació els dos articles que constitueixen la tesi i el tercer article en preparació.

Donat que les dades analitzades provenen de dos estudis diferents, en el punt número 1 es presenta la metodologia emprada en l'article sobre característiques clíniques i anatopatològiques i el punt número 2, fa referència a la metodologia emprada en l'article sobre tabac i gènere. El tercer punt presenta la metodologia referent a l'estudi pronòstic.

1) L'article sobre característiques clinicopatològiques es va basar en una sèrie de casos diagnosticats *de novo* de càncer de bufeta durant un període que va anar des de maig de 1997 fins al maig del 2001. L'estudi va obtenir els casos i la informació de 18 centres hospitalaris de l'àrea metropolitana de Barcelona, Vallès/Bages, Elx, Tenerife i Astúries. Dels 1356 casos inclosos a l'estudi EPICURO (1185 homes i 171 dones), 615 es van utilitzar per aquesta primera anàlisi (87% homes i 13% dones). Els pacients van ser identificats en els Serveis d'Urologia, Anatomia Patològica i Oncologia dels hospitals participants i confirmats posteriorment pels informes d'Anatomia Patològica. Els pacients tenien entre 20 i 80 anys, eren residents dins l'àrea d'influència de l'hospital, no podien tenir cap diagnòstic anterior de tumor de vies urinàries inferiors, no podien haver rebut cap tractament anterior per al càncer de bufeta i havien de ser VIH negatiu.

La informació sociodemogràfica sobre factors de risc i sobre la simptomatologia es va obtenir a partir d'una entrevista personalitzada als pacients mitjançant un qüestionari estructurat i informatitzat, dut a terme per entrevistadors entrenats durant la primera estada del pacient a l'hospital. Amb un qüestionari dissenyat "ad hoc" (vegeu annex 2) es va recollir la informació clínica sobre diagnòstic, tractament i característiques anatopatològiques dels tumors mitjançant la revisió d'històries clíniques.

En aquest treball es van considerar les variables sociodemogràfiques, clíniques (símptomes, procés diagnòstic i terapèutic) i característiques anatomo-patològiques.

Anàlisis:

Per a testar l'associació entre una variable categòrica i el sexe s'utilitzà la χ^2 i el test de tendència. Quan les variables eren contínues es va utilitzar la t-student o la U de Mann-Whitney. Els coeficients de correlació també es van fer servir per comparar la mida dels tumors i el nombre de masses mesurats per diferents mètodes diagnòstics. Es va mesurar si les dones versos els homes rebien més tractament adjuvant a la RTU mitjançant una regressió logística ajustada pels factors pronòstics.

2) L'estudi agregat es va basar en 14 estudis cas-control que investigaven les exposicions ambientals associades al càncer de bufeta: 11 europeus i 3 nord-americans. Es van recollir en total 8316 casos (79% homes i 21% dones) i 17406 controls (72% homes i 28% dones). Aquests casos, van ser diagnosticats entre 1976 i 1996. L'anàlisi es va limitar a casos entre 30 i 79 anys. Els casos prevalents (634 casos), definits com aquells que havien estat diagnosticats 2 anys abans de l'entrevista, van ser exclosos. Sis estudis provinents de Dinamarca, Espanya, Alemanya, Canadà i Estats Units van utilitzar controls poblacionals, un altre estudi espanyol va utilitzar controls poblacionals i hospitalaris i la resta d'estudis provinents de Grècia, França, Itàlia i Alemanya, van utilitzar només controls hospitalaris. Tots els casos van ser confirmats histològicament. Casos i controls van ser aparellats per edat, sexe i àrea geogràfica.

Bàsicament, es va utilitzar la informació de tabac disponible per a casos i controls. Les variables que caracteritzaven el consum de tabac foren: l'estatus definit com a no-fumador, exfumador (els exfumadors van ser definits com aquells que havien deixat de fumar 1 anys abans de l'entrevista) i fumador habitual; nombre d'anys que havien fumat; nombre de-cigarettes fumades per dia i els paquets-anys consumits. També es tenia

informació dels potencials factors de confusió com l'edat, el sexe, el centre d'origen i l'ocupació. Un 82% dels casos i un 63% dels controls havien fumat alguna vegada.

Anàlisis:

L'associació de càncer de bufeta amb l'exposició al tabac, fou mesurada amb l'odds ratio i el seu corresponent interval de confiança al 95% mitjançant una regressió logística no condicional. L'anàlisi fou estratificada per sexe i ajustada per edat i centre. Es va mirar també, la significació de la interacció entre tabac i sexe comparant un model amb el terme interacció i un altre sense. La relació dosi-resposta per a cada sexe, fou examinada mitjançant models additius generalitzats i representats per corbes suavitzades i ajustant les variables contínues sobre tabac amb termes lineals, quadràtics i cúbics (model lineal general). La heterogeneïtat dels efectes entre estudis va ser avaluada mitjançant una meta-anàlisi.

Taula 1. Característiques dels estudis

Estudis (any publicació)	Casos	Controls	Tipus de control
	n (%)	n (%)	
Canadà (1996)	696 (8,4)	1545 (8,9)	Poblacional
Dinamarca (1987)	376 (4,5)	747 (4,3)	Poblacional
França 1 (1993)	633 (7,6)	717 (4,1)	Hospitalari
França 2 (1994)	115 (1,4)	232 (1,3)	Hospitalari
Alemanya 1 (1988)	458 (5,5)	581 (3,3)	Hospitalari
Alemanya 2 (1999)	259 (3,1)	280 (1,6)	Hospitalari
Alemanya 3 (2000)	684 (8,2)	3732 (21,4)	Poblacional
Grècia (1985)	277 (3,3)	279 (1,6)	Hospitalari
Itàlia (1985)	418 (5,1)	729 (4,2)	Hospitalari
Itàlia (1996)	155 (1,9)	532 (3,1)	Hospitalari
Espanya 1 (1989)	441 (5,3)	1055 (6,1)	Poblacional i hosp.
Espanya 2 (2000)	184 (2,2)	293 (1,7)	Poblacional
EEUU 1 (1998)	1032 (12,4)	1923 (11,1)	Poblacional
EEUU 2 (1987)	2588 (31,1)	4761 (27,3)	Poblacional
TOTAL	8316	17406	

3) L'estudi pronòstic va utilitzar tots els pacients de l'estudi EPICURO.

Els 1356 casos de l'estudi EPICURO es segueixen en el temps d'una forma passiva revisant els registres hospitalaris amb un qüestionari dissenyat "ad hoc" (vegeu annex 2) que recollia informació sobre l'aparició de recidives, progressions, canvis en el tractament del patient i mort del patient; i d'una forma activa per mitjà de trucades telefòniques personalitzades que pretenien identificar els esdeveniments d'interès i també intentar conèixer la qualitat de vida dels malalts. La mitjana de seguiment pels subjectes lliures de malaltia fou de 51 mesos tant pels tumors superficials com els infiltrants (mediana 50 mesos per ambdós).

Per estudiar el pronòstic de la malaltia segons el sexe, es varen analitzar per separat els 995 casos amb tumors superficials i els 283 amb tumors infiltrants. Les variables emprades per a l'estudi pronòstic foren: l'esdeveniment, és a dir si el tumor primari havia

recidivat o progressat o bé si el pacient havia mort; la data de visita del malalt en la qual se li detectava aquest esdeveniment i la data de l'últim control previ a la visita on es diagnosticava la recidiva, la progressió o la mort. Aquesta informació obtinguda de la revisió d'històries clíniques s'utilitzà per calcular el temps de seguiment dels malalts que arribaven a l'esdeveniment i dels que restaven lliures de malaltia al final del seguiment. L'anàlisi estratificat per sexes es va basar en un model compartimental (Tolley HD et al., 1993) el qual considerava els tres esdeveniments de forma separada; és a dir, a partir del tumor originari, la malaltia podia evolucionar fent una recidiva, progressant o acabar amb la mort del pacient. Per estudiar recidiva, els casos que havien progressat o mort per càncer de bufeta foren exclosos de l'anàlisi ja que la regressió de Cox pressuposa que tots els casos tenen la possibilitat d'arribar a l'esdeveniment i aquests casos no podien recidivar. De la mateixa manera, per estudiar la progressió, les morts a causa del càncer de bufeta foren excloses.

Clàssicament, els estudis sobre pronòstic s'han basat en un model lineal el qual pressuposa que a partir del diagnòstic inicial, la malaltia primer recidiva, després progressa i després acaba amb la mort del pacient. És a dir si el que primer s'observa és una progressió, voldria dir que abans el cas ha recidivat, l'únic que no l'has pogut detectar. El mateix passa amb la mort: abans de morir, el malalt haurà fet una recidiva i després una progressió que no han estat detectades. En aquest últim model, doncs, no s'eliminen casos tal i com vàrem fer en l'article basat en el model compartimental. En l'anàlisi de recidiva segons el model lineal, els casos en els quals s'observà una progressió o una mort com a esdeveniment inicial, es va assumir que la recidiva no detectada havia tingut lloc en algun moment entre el diagnòstic inicial i la progressió o mort i es va optar per considerar el punt mig entre el diagnòstic inicial i l'esdeveniment. Igualment per l'anàlisi de progressió, els pacients que havien mort, havien d'haver fet abans una progressió en el punt mig de l'interval entre el diagnòstic i la mort.

Anàlisis:

Per l'anàlisi pronòstic s'estimaren les corbes de Kaplan-Meier per cada sexe i es compararen amb els tests del log-rank i Breslow. La regressió de Cox bivariada va ser emprada per testar el risc dels factors pronòstic en el desenvolupament de recidives, progressions i mort, estratificat per sexe. La regressió de Cox multivariant fou utilitzada per testar el risc de les dones respecte als homes de desenvolupar recidives, progressions i mort després d'ajustar l'anàlisi pels factors de confusió.

Taula 2. Publicacions incloses al treball de tesi

ARTICLE	OBJECTIU
1. Puente D, et al. Gender-Related Differences in Clinical and Pathological Characteristics and Therapy of Bladder Cancer.	Descriure les diferències entre sexes quant a la presentació de la malaltia, característiques anatomo-patològiques dels tumors i tractament aplicat.
2. Puente D, et al. <i>(en premsa)</i> A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women	Determinar si el risc de càncer de bufeta és diferent segons el sexe sota la mateixa exposició al tabac.
3. Puente D, et al. <i>(en preparació)</i> Gender-related differences in the prognosis of bladder cancer.	Diferències entre homes i dones en el pronòstic de la malaltia: recidiva, progressió i mort.

A continuació s'inclouen els treballs publicats.

ARTICLE 1: Puente D, Malats N, Cecchini L, Tardón A, García-Closas R, Serra C, Carrato A, Sala M, Boixeda R, Dosemici M, Real FX, Kogevinas M, EPICURO Study Group Investigators. **Gender-Related Differences in Clinical and Pathological Characteristics and Therapy of Bladder Cancer.** Eur Urol 2003; 43:53-62.

L'objectiu de l'estudi fou confirmar l'elevada raó homes:dones prèviament observada en els pacients amb càncer de bufeta a Espanya i avaluar les diferències entre gèneres quant a les característiques tumorals, mètodes diagnòstics i tractament en una llarga sèrie de malalts amb càncer de bufeta.

Van ser inclosos 615 casos diagnosticats de nou de càncer de bufeta en 18 hospitals espanyols entre 1997 i 2000. La informació fou recollida per mitjà d'una entrevista personal al pacient i per mitjà de la revisió d'històries clíniques dels malalts.

El 76% dels tumors eren superficials. La raó home:dona era 6,7 i similar per als dos tipus de tumors, superficials i infiltrants. Les dones, en el moment de la diagnosi, eren més grans que els homes ($68,2 \pm 9,4$ anys versus $65,7 \pm 9,7$ anys, $p=0,01$). El 10% dels tumors superficials en dones versus el 3% en homes, foren classificats dins la categoria d'altres tipus histològics no transicionals ($p=0,008$). Els tumors T1G3 foren més freqüents entre els homes (17% versus 7%, $p=0,047$). D'altra banda, les dones tenien més probabilitat de presentar tumors amb estadis no avançats 0a (48,6% versus 35,5%, $p=0,04$), tumors múltiples (50% versus 29%, test de tendència:0,005), tumors multicèntrics (54% versus 38%, $p=0,019$) i tumors infiltrants més grans (5,2cm versus 3,8cm, $p=0,03$) que els homes. Entre els pacients amb tumors 0a, un 77% de les dones comparat a un 46% dels homes, van rebre tractament amb RTU acompanyada de quimioteràpia endovesical o BCG ($p=0,002$). Les dones van presentar 5 vegades més probabilitat de rebre teràpies addicionals a més a més de la RTU que no pas els homes (OR: 5,19 IC 95%: 1,69-15,91), després d'ajustar el model per edat, àrea geogràfica, estadi, grandària tumoral, grau i multiplicitat.

L'estudi confirma l'elevada raó homes:dones del càncer de bufeta en el nostre entorn, les diferències entre sexes quant a les característiques tumorals, i la tendència a aplicar tractaments més agressius a les dones.

<http://www.europeanurology.com/article/PIIS0302283802004967/abstract>
DOI: 10.1016/S0302-2838 (02)00496-7

Gender-Related Differences in Clinical and Pathological Characteristics and Therapy of Bladder Cancer

D. Puente^a, N. Malats^{a,*}, L. Cecchini^b, A. Tardón^c, R. García-Closas^d, C. Serra^e,
A. Carrato^f, M. Sala^a, R. Boixeda^a, M. Dosemeci^g, F.X. Real^a, M. Kogevinas^a

For the EPICURO Study Group Investigators¹

^aInstitut Municipal d'Investigació Mèdica, Universitat Pompeu Fabra, Carrer del Dr. Aiguader 80, E-08003, Barcelona, Spain

^bHospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

^cUniversidad de Oviedo, Asturias, Spain

^dHospital Universitario, Tenerife, Spain

^eConsorti Hospitalari Parc Taulí, Sabadell, Spain

^fHospital General de Elche, Alicante, Spain

^gNational Cancer Institute, Bethesda, USA

Accepted 26 August 2002

Abstract

Objective: To confirm the very high male:female ratios previously observed among Spanish bladder cancer patients and to assess gender differences in tumoral characteristics, diagnostic procedures, and treatment in a large series of consecutive bladder cancer patients.

Patients and Methods: All newly diagnosed bladder cancer patients ($n = 615$) in 17 Spanish hospitals, between 1997–2000, were included. Information was collected both through personal interviews to patients and from medical records using a structured form.

Results: Seventy-six percent of tumours were superficial. The male:female ratio was 6.7 and it was similar for superficial and infiltrating tumours. Women were older than men at the diagnosis of bladder cancer (68.2 ± 9.4 years versus 65.7 ± 9.7 years, $p = 0.01$). Ten percent of superficial tumours in women, versus 3% in men, were classified as “other histological types” ($p = 0.008$). T1GIII tumours were more frequent among men (17% versus 7%, $p = 0.047$). On the other hand, women were more likely to present with 0a-stage tumours (48.6% versus 35.5%, $p = 0.04$), multiple tumours (50% versus 29%, trend test: 0.005), multi-centric tumours (54% versus 38%, $p = 0.019$), and larger infiltrating masses (5.2 cm versus 3.8 cm, $p = 0.03$) than men. Among 0a-stage tumours, only 23% of women compared to 54% of men received transurethral resection (TUR) alone ($p = 0.002$). Women were almost five-fold more likely to receive additional therapies to TUR ($p = 0.004$) after adjusting for age, geographical area, stage, tumoral size, nuclear grade, and multiplicity.

Conclusion: The study confirms the very high male:female ratio of bladder cancer in Spain. We found substantial differences in the pathological characteristics of tumours from men and women. There was a tendency for women to receive more frequently non-standard, more aggressive, therapy than men.

© 2002 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Bladder cancer; Sex ratio; Women; Treatment; Stage; Pathological characteristics

Abbreviations: TUR, transurethral resection; BCG, Bacille Calmette-Guerin; TNM, tumour, lymph node, and metastases system; OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval

* Corresponding author. Tel. +34-92-221-1009; Fax: +34-93-221-3237.

E-mail address: nuria@imim.es (N. Malats).

¹ Members of the Spanish Multicenter Study on Genetic and Clinical Factors Associated with the Prognosis of Bladder Cancer (EPICURO) Study Group are listed in Appendix A.

1. Introduction

Bladder cancer is the fourth most common malignancy in men from developed countries. It is less frequent in women, especially in Southern European countries, where it ranks at the 10th position [1]. The excess risk of bladder cancer in men compared to



women occurs in all areas of the world regardless of age [2]. However, the sex ratio appears to vary widely, ranging from 3:1 in the US to 7:1 in Spain and other Southern European countries [3,4]. Several authors have studied the causes of this difference pointing at factors such as gender differences in smoking habits or occupational exposures as well as anatomic features, urination habits, urinary tract infection, and hormonal factors between sexes [1,2,5–7]. However, this issue has not yet been solved.

Less work has been performed comparing gender differences related to clinical and pathological characteristics of bladder tumours. Several studies have reported differences in histological type [8,9], tumoral stage [7,8,10–12], and grade [13,14]. To what extent tumour characteristics reflect diverse environmental exposure patterns has not been extensively studied [15–17]. However, it has been suggested that tumour characteristics could partly explain gender-related differences in bladder cancer prognosis (i.e. survival) [18,19].

In this work, we have taken advantage of a large prospective series of consecutive bladder cancer patients to begin to study in greater detail the gender-associated differences previously observed among Spanish bladder cancer patients and to assess whether there are differences between genders regarding tumour characteristics, diagnostic procedures, and clinical management. The study is part of a larger project (EPICURO Study) aiming at: (1) analysing bladder cancer risk in relation with genetic susceptibility factors (i.e. polymorphisms of genes coding for metabolic and DNA repair enzymes) of tobacco, occupation, environmental exposures, diet, drugs, and past medical history; and (2) identifying molecular prognostic markers for bladder cancer. This report concentrates on the evaluation of gender-differences in bladder cancer risk in a large patient series and a detailed clinical description of gender-related differences in patient management at first diagnosis and clinical-pathological characteristics of patients. This work is the basis to study in greater detail the causes of such differences.

2. Patients and methods

2.1. Study population

Between May 1997 and December 2000, all bladder cancer patients newly diagnosed in 17 hospitals from five regions of Spain (two in Catalonia and one each in Alicante, Tenerife, and Asturias) were included in the study. Cases with histologically confirmed bladder cancer (International Classification of Diseases, 9th revision, code 188 [20]), between 20 and 80 years of age, whose

residence was in the catchment's area of each hospital, were selected. Patients with a previous diagnosis of lower urinary tract cancer, including bladder, renal pelvis, ureter and urethra were not eligible for inclusion in the study. Two cases with HIV infection were also excluded to avoid risk of contamination during biological sample handling. The study made no attempt to impose a common diagnostic or therapeutic strategy in the participating hospitals and reflects clinical practice at these centers.

All patients were approached by a study investigator during the first hospital admission, most of them because of a transurethral resection (TUR) procedure in Urology Departments. Written informed consent for study participation was requested from all patients. Only 7.8% of men and 8.2% of women refused to participate in the study.

2.2. Data collection

Information on sociodemographics and symptoms at presentation was collected through personal computer-assisted questionnaires conducted by trained interviewers during the first hospital admission. Macroscopic haematuria, vesical irritation, incontinence, and dysuria were recorded as symptoms at presentation. Time lag to diagnosis, expressed in months, was computed as the time between the patient's first awareness of symptoms to the TUR. Age was also computed to the TUR date.

Clinical information related to diagnostic procedures, first treatment, stage, and tumoral characteristics were collected from medical records through reviews conducted by physicians using a structured questionnaire. These data were sent to the coordinating centre where they were edited and coded. Use of diagnostic procedures such as abdominal ultrasonography, cystoscopy, intravenous pyelogram, computed tomography scan of the abdomen and pelvis, chest X-ray, and radioisotope bone scan were recorded, and the main findings registered. Since TUR also provided diagnostic data, information obtained from cystoscopy and TUR procedures was pooled under “endoscopy”.

Detailed macro- and microscopical tumoral features were recorded including, number and location of masses, size, gross tumour appearance, mucosal appearance, tumour growth pattern, stage, grade, and histology of the largest mass. Tumour, lymph node, and metastases (TNM) system was used for pathologic staging [21]. On the basis of the pT-stage, patients were subsequently classified as suffering from a superficial (Ta, T1, Tis) or an infiltrating tumour (T2–4). Grade of nuclear atypia was recorded as low (I), medium (II), and high (III) [22]. A small fraction of tumours was graded in four categories according to Ash's classification [23]. For this analysis, the first category (grade I) was compared to all others regardless of the classification scheme used. Histology was categorised as “pure” transitional or “other”, the latter including squamous, adenocarcinoma, mixed, and non-specific tumoral histology.

Tumour location was recorded as lateral right wall, lateral left wall, anterior wall, posterior wall, trigone, dome, and neck; when more than one area was affected, it was appropriately registered. Subsequently, tumour location was grouped as one versus ≥ 2 areas (multicentricity) and as trigone versus non-trigone areas. Number of tumours and size of the largest mass were determined by three methods: abdominal ultrasonography, CT scan, and endoscopy. The largest tumour was classified as sessile or pediculated; gross tumour appearance was classified as papillary, solid, or mixed; and mucosal appearance was considered as a two-category factor, normal versus abnormal.

Treatment management was categorised according to conventional criteria [24,25] and stratified by stage. In summary, standard

treatments were considered to be the following: TUR for all superficial tumours; additional intravesical therapy, either chemotherapy or Bacille Calmette-Guerin (BCG), for patients with T1 or Ta depending on tumour grade, size and multiplicity; radical cystectomy, radiotherapy, and systemic chemotherapy, for patients with infiltrating tumours. Treatment strategies different from those specified above were grouped under the “other” category.

2.3. Data analysis

The distribution of patient and tumoral characteristics among men and women was assessed. Analyses were conducted separately for superficial and infiltrating tumours. Data were managed using ACCESS databases (Microsoft Corporation, 1997) and statistical analysis was performed using version 9.0 SPSS statistical package (SPSS Inc., Chicago, IL, 1999).

To assess the independence of two categorical variables, the chi-square test and the chi-square test for trend were applied. When 20% of cells had expected counts of less than five, Fisher's exact test was used. To determine the relationship between a categorical variable with two levels and normally or non-normally distributed quantitative variables, Student's *t*-test and Mann-Whitney *U* tests were applied, respectively. Correlation coefficients were computed to compare ultrasonography and CT scan with endoscopy measurements of tumoral size and number of masses. Outliers were removed from these analyses. Number of masses measured by ultrasonography and CT scan was compared to those obtained by endoscopy and agreement between procedures was assessed by estimating kappa indexes. Logistic regression models were fit to achieve adjusted odds ratios (OR) of “having received only TUR” versus “having received TUR plus other treatments”. The models were adjusted for potential confounding factors such as age, geographical area, stage, grade, number of masses, and size of the largest mass measured by endoscopy. Results were considered significant at the two-sided *p* of 0.05 level.

3. Results

A total of 615 patients were considered for this analysis, 87% were men and 13% were women, yielding a sex ratio of 6.7 (Table 1). Women were significantly older and more illiterate than men. Four hundred and seventy patients (76%) had a superficial tumour and 145 (24%) had an infiltrating tumour. Both groups of patients were highly similar according to sex and age. Women with superficial tumours had a higher frequency of 0a-stage tumours than men (*p* = 0.04).

3.1. Tumour symptoms and diagnostic procedures

Macroscopic haematuria was the commonest first symptom in patients with superficial or infiltrating tumours, occurring in 80 and 92% of patients, respectively (Table 2). Vesical irritation was the presenting symptom in 34 and 61% of patients with superficial and infiltrating tumours, respectively. Similarly, dysuria was more commonly referred by patients with infiltrating tumours. These symptoms did not show any association with gender. Incontinence was the only first symptom that women described more frequently, mainly when the tumour was superficial (40% of women versus 27% of men, *p* = 0.05). Time from occurrence of first symptom to diagnosis was similar in men and women with superficial tumours. By contrast, 41% of women with infiltrating tumours, compared to 13% of men, were diagnosed in

Table 1

Description of the study population by gender

	Total n (%)	Men n (%)	Women n (%)	<i>p</i>
Total	615	535 (87)	80 (13)	
Age ^a				
Mean ± S.D.	66.1 ± 9.7	65.7 ± 9.7	68.2 ± 9.4	0.01
Level of education				
Illiterate	31 (5.3)	19 (3.8)	12 (15.4)	
Primary school incomplete	246 (42.1)	213 (42.0)	33 (42.3)	
Primary school finished	196 (33.5)	171 (33.7)	25 (32.1)	
High school	76 (13)	73 (14.4)	3 (3.8)	
University	30 (5.1)	25 (4.9)	5 (6.4)	
Others	6 (1)	6 (1.2)	0	
Missing information	30	28	2	<0.001
Stage ^b				
0a	207 (37.1)	173 (35.5)	34 (48.6)	
I	259 (46.4)	233 (47.7)	26 (37.1)	
II	39 (7)	35 (7.2)	4 (5.7)	
III	30 (5.4)	25 (5.1)	5 (7.1)	
IV	23 (4.1)	22 (4.5)	1 (1.5)	
Missing information	55	45	10	0.186

^a One man with missing data.

^b Two superficial cases with stage IV: TaN1 and T1N2 (ring cells).

Table 2

Symptoms at presentation and time-interval to diagnosis according to sex and tumour invasiveness

	Superficial tumours ^a				Infiltrating tumours ^a			
	Total n (%)	Men n (%)	Women n (%)	p	Total n (%)	Men n (%)	Women n (%)	p
Macroscopic haematuria								
No	75 (20.4)	64 (20.4)	11 (20.8)		9 (7.9)	8 (8.2)	1 (5.9)	
Yes	292 (79.6)	250 (79.6)	42 (79.2)	0.950	105 (92.1)	89 (91.7)	16 (94.1)	1.000
Missing information	103	95	8		31	29	2	
Vesical irritation								
No	243 (66.4)	204 (65.2)	39 (73.6)		44 (38.9)	38 (39.6)	6 (35.3)	
Yes	123 (33.6)	109 (34.8)	14 (26.4)	0.230	69 (61.1)	58 (60.4)	11 (64.7)	0.738
Missing information	104	96	8		32	30	2	
Incontinence								
No	261 (71.5)	229 (73.4)	32 (60.4)		55 (48.2)	50 (51.5)	5 (29.4)	
Yes	104 (28.5)	83 (26.6)	21 (39.6)	0.052	59 (51.8)	47 (48.5)	12 (70.6)	0.092
Missing information	105	97	8		31	29	2	
Dysuria								
No	291 (79.5)	246 (78.6)	45 (84.9)		58 (51.3)	52 (54.2)	6 (35.3)	
Yes	75 (20.5)	67 (21.4)	8 (15.1)	0.292	55 (48.7)	44 (45.8)	11 (64.7)	0.151
Missing information	104	96	8		32	30	2	
Symptom-TUR interval								
≤1 month	75 (23.5)	65 (24)	10 (20.8)		19 (17.4)	12 (13.1)	7 (41.2)	
1–3 months	71 (22.3)	60 (22.1)	11 (22.9)		23 (21.1)	21 (22.8)	2 (11.7)	
>3 months	173 (54.2)	146 (53.9)	27 (56.3)	0.893	67 (61.5)	59 (64.1)	8 (47.1)	0.018
Missing information	151	138	13		36	34	2	

^a Superficial tumours, Tis, Ta, T1 (TNM); infiltrating tumours, T2, T3, T4 (TNM).

the course of the first month since the first symptom occurred ($p = 0.02$), although the number of cases was small.

Diagnostic procedures were similarly used in women and men (Fig. 1). Ultrasonography was conducted in

81% of superficial and 83% of infiltrating tumours, endoscopy in 99 and 98%, intravenous pyelogram in 44 and 41%, CT scan in 8 and 86%, radioisotope bone scan in 4 and 57%, and chest X-ray in 97 and 99%, respectively.

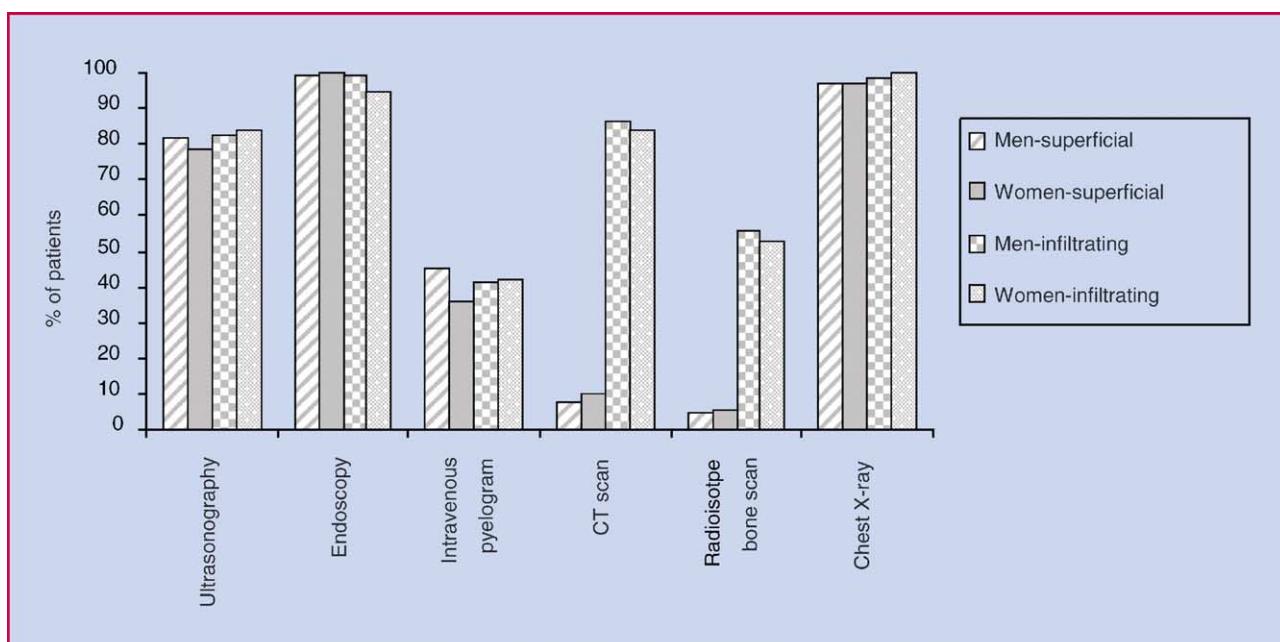


Fig. 1. Diagnostic tests applied according to gender and invasiveness.

Table 3

Pathological characteristics of tumours according to sex and tumour invasiveness

	Superficial tumour				Infiltrating tumour			
	Total n (%)	Men n (%)	Women n (%)	p	Total n (%)	Men n (%)	Women n (%)	p
Histology								
Transitional	446 (96.5)	394 (97.5)	52 (89.7)		115 (80.4)	98 (79)	17 (89.5)	
Others	16 (3.5)	10 (2.5)	6 (10.3)	0.008	28 (19.6)	26 (21)	2 (10.5)	0.367
Missing information	7	5	2		2	2	0	
Grade								
GI	94 (20.2)	84 (20.7)	10 (16.9)		0	0	0	
GII + GIII	371 (79.8)	322 (79.3)	49 (83.1)	0.503	133 (100)	115 (100)	18 (100)	
Missing information	4	3	1		12	11	1	
Tumour location								
>1 localization	182 (40.2)	151 (38.1)	31 (54.4)		72 (52.6)	65 (54.2)	7 (41.2)	
Trigone	43 (9.5)	41 (10.4)	2 (3.5)	0.019 ^a	14 (10.2)	12 (10)	2 (11.7)	0.315 ^a
Others	228 (50.3)	204 (51.5)	24 (42.1)	0.394 ^b	51 (37.2)	43 (35.8)	8 (47.1)	1.000 ^b
Missing information	11	8	3		7	5	2	
Tumour growth								
Papillary	351 (87.3)	302 (86.5)	49 (92.5)		29 (23.2)	25 (23.1)	4 (23.5)	
Solid	31 (7.7)	30 (8.6)	1 (1.9)		80 (64)	69 (63.9)	11 (64.7)	
Mixed	20 (5)	17 (4.9)	3 (5.6)	0.231	16 (12.8)	14 (13)	2 (11.8)	0.991
Missing information	62	55	7		17	16	1	
Tumour gross appearance								
Sessile	182 (52.5)	163 (53.8)	19 (43.2)		93 (93)	82 (93.2)	11 (91.7)	
Pediculated	165 (47.5)	140 (46.2)	25 (56.8)	0.188	7 (7)	6 (6.8)	1 (8.3)	0.847
Missing information	117	101	16		43	37	6	
Mucosal appearance								
Normal	240 (72.5)	207 (72.6)	33 (71.7)		58 (61)	52 (61.9)	6 (54.5)	
Others	91 (27.5)	78 (27.4)	13 (28.3)	0.899	37 (39)	32 (38.1)	5 (45.5)	0.745
Missing information	139	124	15		48	41	7	

^a >1 Localization vs. trigone.^b Trigone vs. others.

3.2. Tumoral characteristics

Most tumours were “pure” transitional carcinomas. Nevertheless, 10% of superficial tumours in women, compared to 3% in men, were classified as “other” histologies ($p = 0.008$; **Table 3**). Two subjects were diagnosed of Tis. There were 32 additional superficial carcinomas in which in situ tumour was present together with Ta or T1 masses. Only 21% of superficial tumours in men and 17% in women were grade I. Although rare, TaGIII tumours were found to be more frequent among women (7% versus 2% in men, $p = 0.052$). In contrast, T1GIII tumours were more frequent among men (17% versus 7% in women, $p = 0.047$).

Women were also more likely to present multiple superficial tumours (50% versus 29% of men, trend test: 0.005) and larger infiltrating masses than men regardless of the method used to estimate tumoral size: ultrasonography (5.5 cm versus 3.5 cm in men, $p = 0.003$), CT scan (5.3 cm versus 3.6 cm in men, $p = 0.025$), and endoscopy (5.2 cm versus 3.8 cm in men, $p = 0.03$; **Fig. 2**). In addition, women with superficial tumours

were more commonly affected of multicentricity (54% versus 38% of men, $p = 0.019$; **Table 3**). However, the latter finding lost significance when the number of tumours was considered in the model. Tumoral size measurements by ultrasonography and endoscopy were highly correlated, showing coefficients of 0.542 for superficial and 0.533 for infiltrating tumours. A comparison of CT scan and endoscopy yielded correlation coefficients lower than 0.1 in both superficial and infiltrating tumours. The agreement on the number of masses estimated by ultrasonography and CT scan, compared with those obtained by endoscopy, showed Kappa indexes of 0.391 and 0.097, and 0.328 and 0.185 for superficial and infiltrating tumours, respectively.

3.3. Treatment

Treatment administered to patients with superficial tumours is displayed as shown in **Table 4**. Men were more likely to undergo a TUR alone than women (39.7% versus 19.3%, crude OR = 2.45, 95% CI 1.22–4.93, $p = 0.012$). This finding was mainly observed among 0a-stage tumours: 54% of men, compared to 23% of

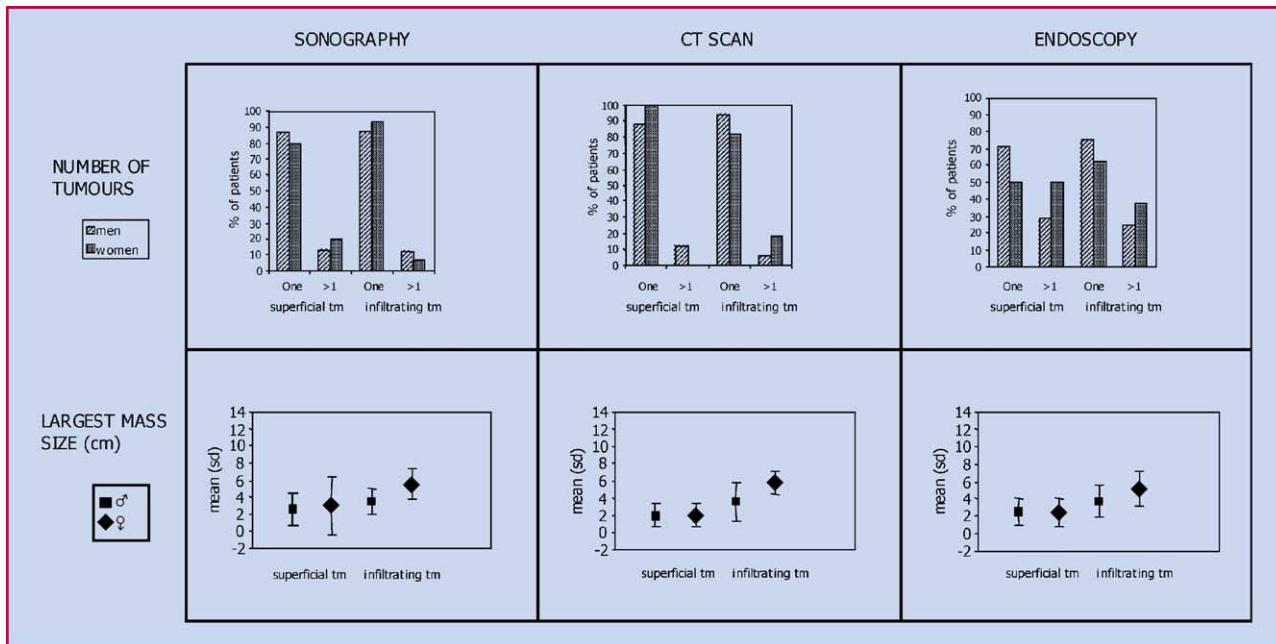


Fig. 2. Differences between genders on the number of tumours and size of the largest mass according to diagnostic test used.

Table 4

Treatment of patients with superficial tumours according to gender

	Total n (%) ^a	Men n (%)	Women n (%)	p ^b
Ta				
TUR ‘alone’	93 (49.5)	86 (54.4)	7 (23.3)	
TUR + BCG	18 (9.6)	11 (7.0)	7 (23.3)	
TUR + CT endovesical	45 (23.9)	37 (23.4)	8 (26.7)	
TUR + BCG + CT endovesical	30 (16)	23 (14.6)	7 (23.3)	
Others	2 (1)	1 (0.6)	1 (3.4)	0.002
Missing	19	15	4	
T1				
TUR ‘alone’	59 (26.9)	55 (27.9)	4 (18.2)	
TUR + BCG	87 (39.7)	78 (39.6)	9 (40.9)	
TUR + CT endovesical	53 (24.2)	46 (23.4)	7 (31.8)	
TUR + BCG + CT endovesical	17 (7.8)	15 (7.6)	2 (9.1)	0.770
Others	3 (1.4)	3 (1.5)	0	
Missing	40	36	4	

^a Two cases with superficial tumours with stage IV: TaN1 and T1N2 (ring cells) have been excluded from the analysis.

^b The p-value without stratifying by stage was 0.067.

women, underwent TUR alone ($p = 0.002$). Women received BCG as an additional treatment more often than men: 47% versus 22% ($p = 0.004$). Among patients with stage-I tumours, gender-associated differences in treatment were also observed though they did not reach statistical significance. The risk of being treated with “TUR alone” was adjusted for co-factors that could explain a different treatment strategy among women: age, geographical area, stage, endoscopy-measured tumoral size, nuclear grade, and multiplicity. The OR became even more significant after adjustment, men

being five times more likely than women to undergo only TUR (OR = 5.19, 95% CI 1.69–15.91).

4. Discussion

The main goal of this study was to assess differences in clinical-pathological characteristics and management among men and women recruited at a large prospective series of bladder cancer patients from Spain. While we did not find major gender-associated

differences concerning diagnostic procedures, there were differences in the pathological characteristics of tumours and in the treatment given to patients.

This case series comprised 76% of superficial and 24% of infiltrating tumours. These data are in agreement with other authors [11,26] who have reported that superficial tumours represent 60–80% of all bladder cancers [27]. The men:women ratio observed in our study was almost 7 and it was similar for both superficial and infiltrating cancers. Such similarity between the two groups of tumours has also been reported by other Spanish authors [28]. Nevertheless, other authors described higher men:women ratios among superficial tumours [8,12,18]. Our findings confirm in a very large series that the highest men:women bladder cancer ratio are found in Spain, the ratio being almost twice of that reported in Northern European countries and North America, where it ranges from 3 to 4 [10,12,28–30]. Our study also confirms that women were consistently older than men at the time of diagnosis [11,31]. While this finding may be due to differences in exposure patterns or to the presence of genetic and endogenous protective factors in women, more work is necessary to rule out the effect of a higher life expectancy among women. In the near future, the study should be able to provide some clues to better understand the high men:women ratio observed in Spain.

We have searched for sex-related differences in superficial and infiltrating tumours, independently, since it has been proposed these two neoplasms may be different molecular entities [32]. Overall, transitional cell carcinoma is the predominant bladder cancer histology in industrialised countries [9,33]. Our results are in agreement with the above statement. The proportion of “pure” transitional cell carcinomas was significantly higher among superficial tumours, a finding that is consistent with other reports [8] and could be explained by the fact that invasive tumours tend to be composed of mixed histologies. When the analysis was stratified by sex, we observed that the “mixed histology” diagnosis was more common in women than in men and that only three cases with squamous cell carcinoma, one superficial and two infiltrating tumours, were diagnosed in men. This represents a lower percentage than that described in the literature whose etiological significance is presently unknown [34].

Depth of infiltration and grade of differentiation are important prognostic parameters in bladder cancer. Several authors have described that women are diagnosed at advanced stages more frequently than men [7,8,10–12] and have suggested that, because bladder cancer is less common in women, medical doctors may

be less prone to consider this diagnosis at the woman’s first visit [35]. In addition, the higher frequency of urinary tract infections among women may lead to less extensive investigation of haematuria [8]. Nevertheless, several observations from our study do not provide support to this hypothesis and suggest that the differences in stage at presentation are not due to diagnostic delay: (1) the proportion of Ta tumours was significantly higher in women than in men; (2) the proportion of Ta tumours in men is in fact lower than that reported in other series (42% versus approximately 70%) [28,36]; (3) the first symptom to diagnosis interval was shorter for women than for men, especially for infiltrating tumours.

Multiplicity, tumour location, and tumour size, among others, have also been proposed as independent prognostic factors of recurrence and progression of bladder tumours [37,38]. Unlike other studies, we have observed differences regarding these variables related to gender. Although, women had tumours in more than one location more commonly than men, this difference disappeared when multiplicity was taken into account. This is probably due to the fact that urologists report the presence of tumour in more than one location either in the case of large masses that occupy more than one bladder area, or when several tumours are located in different areas.

It has been described that treatment of superficial bladder cancer is similar for men and women [7]. In the present study, we found that women with Ta tumours were more likely to receive TUR plus adjuvant immunotherapy than men with the same T-stage tumours. The association persisted even after adjusting for age, geographical area, stage, size, grade, and multiplicity in a multivariate model. There are no known reasons to account for this finding. Whether urologists are more aggressive when treating women with bladder cancer because the disease is less common and has worse prognosis in women deserves further investigation. Mulders et al. observed that treatment may alter the biological behaviour of the tumour and, thus influence prognosis [37]. Many studies have demonstrated the benefit of adjuvant treatment, such as BCG, in decreasing the recurrence rate or in prolonging the disease-free interval of patients with superficial tumours [34]. Thus, treating women with Ta tumours more aggressively might result in an increased recurrence-free interval. We are only aware of one study evaluating differences in treatment according to gender and bladder cancer prognosis: women with infiltrating bladder tumours were treated more aggressively but there was no effect on survival [11]. Further analyses of the reasons and consequences of differential therapeutic strategies

between genders as related to bladder cancer prognosis are planned.

In this study, clinical data were collected retrospectively, while lack of detailed information is a major problem when using medical records as a source, the fact that all physicians used the same structured questionnaire minimises the possibility of misclassification and the large size of the study allows for stratification of results according to tumour subgroups.

This study, including 615 patients, is one of the largest series in which gender-associated differences in bladder cancer characteristics have been analysed. The fact that only 7.8% of men and 8.2% of women refused to participate excludes the possibility that factors such as motivation and attitudes towards health could impair the study's external validity. Furthermore, since all newly diagnosed bladder cancer patients in the participating hospitals were prospectively identified and consecutively included in the study, selection bias is very unlikely and the study population should be considered as fully representative of bladder cancer patients in the five areas examined.

In addition to confirming the very high men:women ratio among patients with bladder cancer in Spain compared to Northern Europe and the US, the study shows that bladder tumours in women presents different pathological characteristics than those in men. Although we cannot yet assess the association of such differences with tumour recurrence, we observed that standard treatment was less commonly applied to women than to men, women being treated more aggressively. This finding should be taken into account when analysing gender-related differences in bladder cancer prognosis.

Acknowledgements

Technical assistance was provided by DJ McFarlane, L Ruiz, P Barbas, and G Perelló. This work was partially funded by the Fondo de Investigación Sanitaria (Grants 96/1998-01 and 00/0745). Additional funding was provided by BIOMED (Grant PL 963243—Concerted Action) and National Cancer Institute.

Appendix A. Centers and members of the EPICURO Study Group

Center	Member
Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Universitat Pompeu Fabra (coordinating center)	M. Kogevinas ^a , N. Malats ^a , F.X. Real ^a , M. Sala ^b , G. Castaño ^b , M. Torà, D. Puente, C. Villanueva ^c , F. Fernández, R. Boixeda, M. Velasco, J. Deu, A. Alfaro ^c , C. Pipó ^c , H. López, M. Bautista ^d , F. Sánchez-Aguilera ^d , D. DeLamo ^d , C. del Mayo ^d , M. Juan ^d , N. Peiró ^d , A. Amoros, G. Carretero.
Hospital del Mar (Barcelona)	S. Serrano ^e , J. Lloreta ^e , L. Ferrer ^e , A. Gelabert, J. Carles, O. Bielsa, K. Villadiego.
Hospital Germans Tries i Pujol (Badalona, Barcelona) Hospital de Sant Boi (Sant Boi, Barcelona)	L. Cecchini, J.M. Saladié, L. Ibarz, M. Nadal. M. Céspedes.
Centre Hospitalari Parc Taulí (Sabadell, Barcelona)	C. Serra ^b , D. García, Y. Vélez ^c , J. Montés ^c , T. Pujol, J. Pujadas, R. Hernando, E. Martínez, A. Cabezuelo, M. Nogué. M. Domènech, C. Lao, J. Badal.
Centre Hospitalari i Cardiològic (Manresa, Barcelona)	R. García-Closas ^b , A. Perez ^c , P. Hernández, C. Benito ^c , J. Rodriguez de Vera, A.I. Martín. F. Taño, Galbis, F. Cáceres.
Hospital Universitario (La Laguna, Tenerife)	A. Carrato ^b , F. García-López, M. Ull, A. Teruel, E. Andrada, A. Bustos, A. Castillejo ^c , E. Jover ^c .
Hospital La Candelaria (Santa Cruz, Tenerife)	A. Tardón ^b , A. Menéndez, A. Menéndez ^c , C. Arias ^c , N. Blanco ^c .
Hospital General de Elche (Elche, Alicante)	J.L. Guate, J.M. Lanzas, J. Velasco.
Universidad de Oviedo (Oviedo, Asturias)	J.M. Fernández, J.J. Rodríguez, A. Herrero.
Hospital San Agustín (Aviles, Asturias)	R. Abascal, C. Manzano, T. Miralles.
Hospital Central Covadonga (Oviedo, Asturias)	
Hospital Central General (Oviedo, Asturias)	

Appendix A. (Continued)

Center	Member
Hospital de Cabueñes (Gijón, Asturias)	M. Rivas, M. Arguelles.
Hospital de Jove (Gijón, Asturias)	M. Díaz, J. Sánchez, O. Diaz.
Hospital de Cruz Roja (Gijón, Asturias)	A. Mateos, V. Frade.
Hospital Alvarez-Buylla (Mieres, Asturias)	P. Muntañola, C. Pravia.
Hospital Jarrio (Coaña, Asturias)	A.M. Huescar, F. Huergo.
Hospital Carmen y Severo Ochoa (Cangas, Asturias)	J. Mosquera.

^a Principal investigator.
^b Area coordinator.
^c Interviewer.
^d Laboratory technician.
^e Study reference pathologist.

References

- [1] Silverman D, Morrison A, Devesa S. Bladder cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni J, editors, *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd ed. New York: Oxford University Press Inc., 1996. p. 1156–79.
- [2] Hartge P, Harvey EB, Linehan WM, Silverman DT, Sullivan JW, Hoover RN, Fraumeni Jr JF. Unexplained Excess Risk of Bladder Cancer in Men. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1636–40.
- [3] Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827–41.
- [4] Ruiz Cerda JL, Alfonso Gil R, Domenech Ferrando E, Pascual Bueno J, Vera Donoso CD, Martinez Jabaloyas J, Jimenez Cruz JF. Evolución temporal (1960–1990) de la mortalidad y la razón de masculinidad en España del cáncer vesical. *Acta Urol Esp* 1995;19:196–202.
- [5] Miller AB. The Etiology of Bladder Cancer from the Epidemiological Viewpoint. *Cancer Res* 1977;37:2939–42.
- [6] Matanoski GM. Bladder Cancer Epidemiology. *Epidemiol Rev* 1981; 3:203–29.
- [7] Van der Poel HG, Mungan NA, Witjes JA. Bladder cancer in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10:207–12.
- [8] Hickey D, Soloway MS. Does invasive bladder cancer differ between women and men? *Urology* 1988;32:183–5.
- [9] Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin Surg Oncol* 1997;13:291–8.
- [10] Kiemeney LA, Coebergh JW, Koper NP, Van der Heijden LH, Pauwels RP, Schapera RF, et al. Bladder cancer incidence and survival in the south-eastern part of The Netherlands, 1975–1989. *Eur J Cancer* 1994;30A:1134–7.
- [11] Fleshner NE, Herr HW, Stewart AK, Murphy GP, Mettlin C, Menck HR. The National Cancer Data Base report on bladder carcinoma: the American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1996;78:1505–13.
- [12] Mungan N, Kiemeney L, Van Dick J, Van der Poel H, Witjes J. Gender differences in stage distribution of bladder cancer. *Urology* 2000;55:368–71.
- [13] Romero JA, Alvarez-Vijande R, Gutierrez R, Vendrell R, Gil-Vernet Jr JM, Carretero P. Invasive bladder cancer in women. *Arch Esp Urol* 1992;45:837–9.
- [14] Laor E, Schiffman Z, Reid RE, Tolia BM, Freed SZ. Sex-dependent variations in natural history of transitional cell carcinoma of bladder. *Urology* 1984;23:237–9.
- [15] Jensen OM, Wahrenorf J, Blettner M, Knudsen JB, Sorensen BL. The Copenhagen case-control study of bladder cancer: role of smoking in invasive and non-invasive bladder tumours. *J Epidemiol Commun Health* 1987;41:30–6.
- [16] Sturgeon SR, Hartge P, Silverman DT, Kantor AF, Linehan WM, Lynch C, et al. Associations between bladder cancer risk factors and tumor stage and grade at diagnosis. *Epidemiology* 1994;5: 218–25.
- [17] Aben KK, Kiemeney LA. Epidemiology of bladder cancer. *Eur Urol* 1999;36:660–72.
- [18] Micheli A, Mariotto A, Giorgi Rossi A, Gatta G, Muti P. The Prognostic Role of Gender in Survival of Adult Cancer Patients. *Eur J Cancer* 1998;34:2271–8.
- [19] Mungan NA, Aben KK, Schoenberg MP, Visser O, Coebergh JW, Witjes JA, et al. Gender differences in stage-adjusted bladder cancer survival. *Urology* 2000;55:876–80.
- [20] AJCC. International Classification of Diseases. 9th revision. code 188, 1993.
- [21] AJCC. Urinary bladder: AJCC Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
- [22] Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1435–48.
- [23] Ash J. Epithelial tumors of the bladder. *J Urol* 1940;44:135–45.
- [24] Van der Meijden AP, Brausi M, Zambon V, Kirkels W, de Balincourt C, Sylvester R. Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer genito-urinary group randomized phase III trial. *J Urol* 2001;166: 476–81.
- [25] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124–9.
- [26] Baniel J. Bladder cancer in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10:399–404.
- [27] Rubben H, Lutzeier W, Fischer N, Deutz F, Lagrange W, Giani G. Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. *J Urol* 1988;139:283–5.
- [28] Fernandez Fernandez A, Garcia Escudero C, Fernandez Ruiz M, Dominguez Benito P, Gil Fabra J, Otero Mauricio G. Influencia de la diferencia del sexo en la agresividad biológica del tumor urotelial vesical en su primer diagnóstico. *Acta Urol Esp* 1998;22:34–6.

- [29] Kiemeney LA, Witjes JA, Verbeek AL, Heijbroek RP, Debruyne FM. The clinical epidemiology of superficial bladder cancer: Dutch South-East Cooperative Urological Group. *Br J Cancer* 1993;67:806–12.
- [30] Parkin D, Whelan S, Ferlay J, Raymond L, Young J, editors, *Cancer incidence in Five Continents*. Lyon: IARC Scientific Publications, no. 143; 1997.
- [31] Hoke GP, Stone BA, Klein L, Williams KN. The influence of gender on incidence and outcome of patients with bladder cancer in Harlem. *J Natl Med Assoc* 1999;91:144–8.
- [32] Knowles M. Molecular genetics of bladder cancer: pathways of development and progression. In: Oliver RTD, Coptcoat MJ, editors, *Bladder cancer*, vol 31. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1998. p. 49–76.
- [33] Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni Jr JF. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1988;48:3853–5.
- [34] Metts MC, Metts JC, Milito SJ, Thomas Jr CR. Bladder cancer: a review of diagnosis and management. *J Natl Med Assoc* 2000; 92:285–94.
- [35] Anton-Culver H, Lee-Feldstein A, Taylor TH. The association of bladder cancer risk with ethnicity, gender, and smoking. *Ann Epidemiol* 1993;3:429–33.
- [36] Abel PD, Hall RR, Williams G. Should pT1 transitional cell cancers of the bladder still be classified as superficial? *Br J Urol* 1988;62: 235–9.
- [37] Mulders PF, Meyden AP, Doesburg WH, Oosterhof GO, Debruyne FM. Prognostic factors in pTa–pT1 superficial bladder tumours treated with intravesical instillations. The Dutch South-Eastern Urological Collaborative Group. *Br J Urol* 1994;73:403–8.
- [38] Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Barri J, Palou J, Vicente-Rodriguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;163:73–8.

ARTICLE 2: Diana Puente, Patricia Hartge, Eberhard Greiser, Kenneth P Cantor, Will D King, Carlos A. González, Sylvaine Cordier, Paolo Vineis, Elsebeth Lynge, Jenny Chang-Claude, Stefano Porru, Anastasia Tzonou, Karl-Heinz Jöckel, Consol Serra, Martine Hours, Charles F Lynch, Ulrich Ranft, Jürgen Wahrendorf, Debra Silverman, Francisco Fernandez, Paolo Boffetta, Manolis Kogevinas. **A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women.** Cancer Causes Control (en premsa).

Un estudi recent sobre càncer de bufeta que analitzà nivells d'adductes de 4-aminobifenil hemoglobina va suggerir que les dones eren més susceptibles als carcinògens del tabac que no pas els homes davant els mateixos nivells d'exposició. Amb l'objectiu d'estudiar les diferències entre gèneres en el càncer de bufeta urinària davant una mateixa exposició al tabac es van agregar dades de 14 estudis cas-control de càncer de bufeta d'Europa i Nord Amèrica.

En total es van incloure 8316 casos (21% dones) i 17406 controls (28% dones) d'edats compreses entre 30 i 79 anys. Les ORs i IC-95% de l'exposició al tabac fou ajustada per edat i centre. La dosi-resposta fou avaluada mitjançant models additius generalitzats i representats gràficament per les corbes dosi-resposta estratificades per sexe.

Les ORs dels fumadors habituals comparades als no fumadors fou de 3,9 (IC 95% 3,5-4,3) en els homes i de 3,6 (IC 95% 3,1-4,1) en les dones. En 11 dels 14 estudis, les ORs foren lleugerament més elevades en els homes. Les ORs dels fumadors habituals foren similars en homes (OR=3,4) i en dones (OR=3,7) a Nord Amèrica, mentre que a Europa els OR dels homes (OR=5,3) foren més elevats que les ORs de les dones (OR=3,89). Les ORs augmentaren amb la durada i la intensitat de l'exposició en ambdós sexes i el patró dosi resposta fou similar en els dos sexes.

Els resultats d'aquest ampli estudi agregat de casos i controls no reforça la hipòtesi de que les dones fumadores tinguin un risc relatiu superior de càncer de bufeta en comparació a homes fumadors.

A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women

Diana Puente,¹ Patricia Hartge,² Eberhard Greiser,³ Kenneth P Cantor,² Will D King,⁴ Carlos A. González,⁵ Sylvaine Cordier,⁶ Paolo Vineis,⁷ Elsebeth Lynge,⁸ Jenny Chang-Claude,⁹ Stefano Porru,¹⁰ Anastasia Tzonou,¹¹ Karl-Heinz Jöckel,¹² Consol Serra,¹³ Martine Hours,¹⁴ Charles F Lynch,¹⁵ Ulrich Ranft,¹⁶ Jürgen Wahrendorf,⁹ Debra Silverman,² Francisco Fernandez,¹ Paolo Boffetta,¹⁷ Manolis Kogevinas,^{1,2}

Affiliation of authors

1. Respiratory and Environmental Health Research Unit, Municipal Institute of Medical Research (IMIM), Barcelona, Spain;
2. Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Bethesda, USA;
3. Bremen Institute for Prevention Research and Social Medicine, Bremen, Germany.
4. Department of Community Health and Epidemiology, Queen's University, Ontario, Canada
5. Department of Epidemiology Catalan Institute of Oncology, Barcelona, Spain;
6. INSERM U435, Université de Rennes I, France;
7. Unit of Cancer Epidemiology, University of Turin, Italy;
8. Institute of Public Health, University of Copenhagen, Denmark;
9. Deutsches Krebsforschungszentrum, Abteilung Epidemiologie, Heidelberg, Germany;
10. Institute of Occupational Health, University of Brescia, Italy;
11. Department of Hygiene and Epidemiology, Medical School of Athens, Athens, Greece;
12. Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Essen, Germany;
13. Corporació Parc Taulí, Sabadell, Spain and Pompeu Fabra University, Barcelona, Spain;
14. Institut d'Épidémiologie, Université Claude Bernard, Lyon, France;
15. Department of Epidemiology, University of Iowa, USA
16. Institut für Umweltmedizinische Forschung (IUF), Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany;
17. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.

Abbreviated title: Smoking and bladder cancer in men and women

Funding

The study was partly supported by grant SOC 96-200742 05F02 of the Europe Against Cancer programme, and DG SANCO Project 2001/CAN/112 of the European Commission; by a grant by the Generalitat (Government) of Catalunya (DURSI 2001/SGR/00406); and by grants (01/1326E and G03/173) of the Fondo de Investigación Sanitaria, Ministry of Education, Spain. M Kogevinas was partly funded by a visiting scientist award at the DCEG, NCI, Bethesda.

Address correspondence to: Manolis Kogevinas
Respiratory and Environmental Health Research Unit
Municipal Institute of Medical Research (IMIM)
80 Dr Aiguader Rd
Barcelona 08003, Spain
telf +34-93 2257582
fax + 34-93 2216448
email: kogevinas@imim.es

Conflicts of interest: none

The original publication is available at:
<http://www.springerlink.com/content/p004nl17777233212/>
DOI: 10.1007/s10552-005-0389-0

ABSTRACT

Objective. A recent study suggested that risk of bladder cancer may be higher in women than in men who smoked comparable amounts of cigarettes. We pooled primary data from 14 case-control studies of bladder cancer from Europe and North America and evaluated differences in risk of smoking by gender.

Methods. The pooled analysis included 8316 cases (21% women) and 17406 controls (28% women) aged 30 to 79 years. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CI) for smoking were adjusted for age and study. Exposure-response was evaluated in a stratified analysis by gender and by generalized additive models.

Results. The odds ratios for current smokers compared to nonsmokers were 3.9 (95% CI 3.5-4.3) for males and 3.6 (3.1-4.1) for females. In 11 out of 14 studies, ORs were slightly higher in men. ORs for current smoking were similar for men (OR=3.4) and women (OR=3.7) in North America, while in Europe men (OR=5.3) had higher ORs than women (OR=3.9). ORs increased with duration and intensity in both genders and the exposure-response patterns were remarkably similar between genders.

Conclusion. These results do not support the hypothesis that women have a higher relative risk of smoking-related bladder cancer than men.

Key words: Bladder cancer; Gender differences; Case-control studies; Tobacco Smoke; Pooled analysis

INTRODUCTION

Cigarette smoking is the most important risk factor for bladder cancer causing around 50-65% of male cases and 20-30% of female cases (1-3). Black tobacco conveys a higher risk compared to blond tobacco, while other smoking characteristics such as the use of filters have not been consistently associated with differences in risk. Some studies on lung cancer have suggested that women may be more susceptible to tobacco carcinogens than men (4-6) although most studies and in particular large cohort studies, have not found gender differences in smoking and lung cancer (7-9). In a recent study on bladder cancer (10), women who smoked had higher levels of 3- and 4-aminobiphenyl (ABP)-hemoglobin adducts than men smoking equal amounts of cigarettes. 4-ABP, an aromatic amine, is believed to be a major bladder carcinogen in tobacco smoke. The odds ratios for heavy smoking and bladder cancer in that study were higher among women than in men. It was noted, however, that the pattern for absolute risks was the opposite since incidence rates for bladder cancer are much higher among men (11). Gender differences in bladder cancer in relation to smoking have been explored in only few studies mainly due to the small number of women enrolled in most studies, and results are inconsistent (12-16).

We pooled data from 14 case-control studies on bladder cancer from Europe and North America and evaluated differences in bladder cancer risk between genders by smoking. The case-control studies were previously pooled for analyses evaluating occupation (17) and exposure to disinfection by-products in drinking water (18).

METHODS

The 14 studies included in the pooled analysis were conducted between 1976 and 1996 and comprised three studies from Germany (19-21), two from Spain (22, 23, 24), Italy

(25, 26), USA (27, 28), and France (14, 29, 30), and one each from Greece (31), Denmark (32) and Canada (33). Criteria for inclusion of the studies in the two previous pooled analyses were the availability of detailed information on occupational exposures in studies conducted in European Union countries (17) and of individual exposure estimates to disinfection by-products in studies in Europe or North America (18). The original pooled analysis on disinfection by-products included also a study from Finland (34), which did not have detailed information on all the smoking-related variables used in this analysis. The pooled analysis on disinfection byproducts included only part (35) of the US NCI National bladder cancer study population (only whites) that is included in this analysis on smoking (27). All studies were performed after approval by a local institutional review board.

In the pooled data set, we excluded subjects less than age 30 years and greater than age 79 years (1209 subjects outside this age range) so as to apply similar selection criteria in all studies. We also excluded 560 European cases and 74 North American cases interviewed more than two years after diagnosis. The final analysis included 8316 cases (21% women) and 17406 controls (28% women) (Table 1). Six studies had population controls (21,24,27,28,32,33), one (23) both hospital and population controls and the rest had hospital controls (19,20,25,26,29,30,31). The diagnoses of the hospital controls by study included: urological controls (19, 20, 26), osteoarticular, digestive and heart diseases (29), various diseases other than cancer (30), urological and surgical controls (25), various diagnoses excluding urological and heart diseases, cancers of the respiratory system and digestive system (23), and traumas (31). Controls were individually or frequency-matched to cases on gender, age (within 5 years), and geographic area. The largest country component was from the National Bladder Cancer

Study, USA (27) with 31% of all cases and 27% of all controls. The case: control ratio differed per study, ranging from 1:1 to 1:4.5. The mean age of cases was 64 years (median 65 yrs) compared to 63 in controls (median 64 yrs). For cases 82% had ever smoked compared to 64% for controls. All patients recruited in the case series were histologically confirmed. Two studies (19,20) also included cases of the ureter and urethra.

Primary data from the 14 studies were combined using common coding and classification schemes for all variables. We extracted from the original databases information on exposure and potential confounders: age, gender, study, smoking status (never smokers; ex-smokers and current smokers), duration of smoking, average number of cigarettes smoked per day, pack-years, and occupation. Ex-smokers were defined as those cases who gave up smoking one or more years before the interview. Most analyses were restricted to current smokers because information of age at cessation was not available in all studies for former smokers. Information on occupation was available for 13 studies, and we used a common definition for ever having worked in a priori defined high-risk occupations, such as textile workers, painters, metal workers, mechanics, rubber workers, motor vehicle drivers, chemical workers and hairdressers (17).

We used unconditional logistic regression to calculate odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CI) for the different exposure indices separately by gender. Tests of statistical significance were two-sided ($p<0.05$). All ORs were adjusted by study (14 studies) and age (10 categories). The pattern of the exposure-response relationship was first evaluated through a stratified analysis by gender, and differences in gender-specific ORs were evaluated through an interaction term between gender and

the smoking exposure index. We then examined exposure response for cigarette smoking (duration, intensity) as continuous variables fitting linear, quadratic and cubic terms in the general linear model. Finally we examined exposure response through a generalized additive model using a natural spline for the continuous smoking variables applying 2 or 3 degrees of freedom, depending on the fit of each variable as examined through the Akaike Information Criterion-AIC. This smoothing method allows an evaluation of the pattern of the exposure-response curve without constraints from arbitrarily defined exposure categories. This comparison between exposure response in men and women was done for the exposure range for which a sufficiently large number of cases and controls were available in women, since the exposure range was narrower in women than in men. Adjusted ORs were calculated for the main effects within individual studies and the heterogeneity of effects among studies was evaluated through a meta-analysis (36) and through graphical methods (37). In the presence of heterogeneity both fixed and random effects models were applied. Analyses were performed using the statistical packages STATA v.8.0 and S-Plus 2000.

RESULTS

Smoking prevalence among controls differed substantially between studies in women, while differences between studies in men were smaller (Table 2). In women, smoking was more frequent in study centers in North America and northern Europe with prevalences above 30%, and was lowest in southern Europe with prevalences below 10% in most studies. Prevalence of smoking increased in women in recent years and this was reflected in differences in the proportion of smokers between studies of the same country such as Spain and Germany. The average duration of smoking was 40.1 years ($sd=12.2$) in men and 34.1 years ($sd=12.7$) in women. The average intensity of

smoking was 20.9 cigarettes per day ($sd=11.5$) in men and 17.1 cigarettes per day ($sd=9.5$) in women.

The odds ratio for male current smokers compared to male never-smokers was 3.89 (95% CI 3.53-4.29) (Table 3). This was slightly higher than that of female current smokers compared to female never-smokers ($OR= 3.55$, 95% CI 3.06-4.10). The p-value for the interaction term between current smoking and gender was 0.002. ORs increased with increasing duration, intensity (cigarettes per day) and pack-years (not shown) in both men and women (Table 3). Tests for linear trend were in all occasions statistically significant, although ORs for intensity and pack-years (not shown) tended to plateau at high exposure levels. ORs for duration and intensity of smoking categories were very similar between genders. Results are not presented for models including both intensity and duration because there is a high degree of collinearity between these two variables and some strata were dropped when adjusting one variable for the other. Given that the dose response is not linear (see below) we could not evaluate mutual confounding by fitting single continuous variables for intensity and duration. An interaction term between smoking and gender was statistically significant for duration of smoking ($p\text{-value} = 0.007$) while it was not significant for intensity ($p\text{-value}= 0.121$).

Table 4 shows the ORs for the cross-classification of smoking intensity and duration by gender, for the same categories as those reported by Castelao et al (10). By contrast to Castelao et al who examined ever versus never smokers, we examined current versus never smokers, since quitting smoking may show different patterns by gender. ORs were very similar between genders in most exposure cells. A higher OR was observed in women ($OR= 5.25$, 95% CI= 3.25-8.48) than in men ($OR= 4.78$, 95% CI= 4.04-5.66)

in the extreme cigarette smoking cell of 30 or more cigarettes smoked per day for a duration of 40 or more years. The confidence intervals, particularly for women, were wide and an interaction term between this highest category of smoking and gender was not statistically significant (p -value=0.852).

Exposure-response patterns were examined through general additive models (GAM) among current smokers versus never smokers for pack-years (Figure 1), intensity, and duration of smoking (not shown) and were remarkably similar between genders. In both genders, the rate of increase in risk was higher in the lower exposure levels as compared to higher exposures. The ORs at high exposures are less stable due to small numbers and the confidence intervals are wider. An analysis examining cigarette smoking as a continuous variable using general linear models (GLM) also showed very similar exposure patterns. A cubic model fitted best intensity of smoking (cigarettes per day) in both men and women. The estimated parameters (betas) in men were 0.149 (standard error 0.011) for the linear term, -0.0048 (se 0.0007) for the quadratic term and 0.00005 (se 0.00001) for the cubic term. In women the betas were 0.157 (se 0.02), -0.0055 (se 0.0014) and 0.00006 (se 0.00002) respectively. For duration (per year smoking) a quadratic model fitted best in both men and women. The estimated parameters in men were 0.065 (se 0.005) for the linear term and -0.0007 (se 0.0001) for the quadratic. The corresponding estimates for women were 0.059 (se 0.009) and -0.0006 (se 0.0002). Finally, a cubic model fitted best pack-years in both men and women. The estimated parameters in men were 0.076 (se 0.007) for the linear term, -0.0013 (se 0.0002) for the quadratic and 0.000007 (se 0.000002) for the cubic. In women the corresponding parameters were 0.104 (se 0.011), -0.0023 (se 0.0004), and 0.00002 (se 0.000004).

ORs for current smokers versus never smokers were slightly higher in men than in women in 11 out of 14 studies (Figure 2). An analysis by wide geographic areas indicated that ORs for current smokers compared to never smokers were similar for men ($OR=3.37$, 2.81-4.04) and women ($OR=3.72$, 2.61-5.29) in North America, while European men ($OR=5.31$, 4.14-6.80) tended to have higher ORs than European women ($OR=3.87$, 2.98-5.03). Within Europe, differences by gender were not consistently greater for southern European countries where black tobacco had been traditionally smoked more than in other areas (Figure 2). No statistically significant heterogeneity between studies was present for women (Q -statistic = 15.3; 13 degrees of freedom, p -value = 0.288). There was heterogeneity among men (Q -statistic = 38.6; 13 degrees of freedom, p -value < 0.001) mainly due to the lower ORs (current smokers versus never smokers) observed in studies in North America and particularly the US NCI study (27), and also the higher ORs observed in the two smallest studies in southern Europe (24,26). The fixed effects model estimate from the meta-analysis was 3.78 (95% CI 3.43-4.18) while the random effects model was 4.61 (95% CI 3.8-5.6) due to the higher weight given in this model on smaller studies. Inclusion of the study by Castelao (10) through a meta-analysis did not modify results. The fixed effects meta-analysis for men gave a meta-OR for current versus never smokers of 3.78 (3.43-4.18) without the study by Castelao (10) and a meta-OR for current versus never smokers of 3.80 (3.46-4.17) with that study. In women, the meta-OR for current versus never smokers was 3.54 (3.06-4.11) without the study by Castelao (10) and 3.66 (3.18-4.22) when adding that study.

ORs for studies using hospital controls (only European studies) were higher than for those using population controls (mostly North American studies). ORs for current

versus never smokers based on hospital controls were 5.24 (3.85-7.11) in men and 4.48 (2.69-7.44) in women. ORs for current compared to never smokers based on population controls were 4.06 (3.12-5.31) for men and 3.57 (2.91-4.38) for women. Adjustment for employment in high risk occupations in the 13 studies that included this information (1470 exposed cases and 2965 exposed controls, OR for high risk occupation=1.16, 95% CI 1.07-1.27) did not modify substantially the odds ratios for current smokers compared to never smokers. Comparable occupational information was not available for one study (27). The OR for men in these 13 studies was 4.51 (95% CI 3.97-5.13) without adjustment and 4.46 (95% CI 3.92-5.06) with occupation included in the model. For women the corresponding ORs were 3.72 (95% CI 3.04-4.55) and 3.75 (95% CI 3.06-4.59). Differences between genders for current smoking versus never smokers were slightly wider for subjects below age 50 with an OR for men of 4.07 (95% CI 2.95-5.63) and for women of 3.12 (95% CI 1.90-5.14). ORs for subjects above age 50 were 3.90 (95% CI 3.51-4.33) for men and 3.63 (95% CI 3.11-4.24) for women. Relative risks by gender were fairly similar irrespective of whether the study was done in the 1980s or in the 1990s, a period during which tar and other carcinogenic levels in cigarettes changed.

DISCUSSION

Cigarette smoking is well established as a cause of bladder cancer and smokers have two to three times the risk of non-smokers (1, 2). Our results indicate that the risk of bladder cancer increases with duration and intensity of smoking and, as previously noted (38), there appears a plateau in risk at high exposure levels. In this pooled analysis the ORs were fairly equal for men and women. Small differences between

genders were observed in specific exposure cells but the pattern of exposure-response was similar.

Differences in smoking-related risks between genders could occur because of varying patterns of cigarette smoking such as smoking black versus blond tobacco, filter cigarettes, inhalation practices, or because of the effect of age at initiation (39). Smoking black tobacco has been shown to convey a higher risk for bladder cancer than blond tobacco, while other smoking patterns are associated with small, if any, differences in cancer risk (1, 2). This information was not available for the present analysis but an analysis by geographical region did not indicate higher odds ratios in studies in southern Europe where black tobacco has been smoked more.

The universally higher incidence of bladder cancer in men compared to women (40) has partly been attributed to smoking and occupation (16). Adjustment for occupation affected results for smoking minimally in this pooled analysis. It has been suggested that the higher incidence in men could also be attributed to gender differences in environmental and dietary exposures or in differences in innate characteristics such as anatomic differences, urination habits or an effect of hormones, particularly androgens on tumor development (16). There is little empirical evidence in humans of the potential mediating effect of hormones on smoking-related cancer risk. Information on menopausal status was not available in the pooled data but a wider difference in risk between genders was observed in subjects below 50 years of age as compared to those above that age.

This pooled analysis was based on two existing international data sets (17, 18) and includes a large component of all populations evaluated for bladder cancer and nearly

all countries where such studies have been conducted. It is unlikely that these results would be substantially modified by the addition of more studies. Pooling results of different studies conveys a considerable advantage by increasing the power of the study and also by verifying the presence of similar risks in different populations. There are, however, complexities concerning the methodology to be used and also the interpretation of the findings of pooled studies due to the differences between studies in the design and also in the prevalence of other risk factors. For example, the higher ORs found for studies using hospital controls compared to those using population controls was unexpected. If anything, hospital-based studies would be expected to have lower point estimates for smoking because of an anticipated higher prevalence rate of smoking among these controls compared to population-based controls. These differences are likely to be due to geographical differences, since hospital-based studies were only European, while those using population controls were mostly North American. The overall pattern in risk by gender between studies was consistent although odds ratios for some of the smaller studies were unstable due to small numbers.

Differences in the two measures of risk, relative risk and absolute risk, may have led to different interpretations of results from studies that evaluate gender differences in cancer risk in relation to smoking (11). While relative risks were higher in women in the study by Castelao (10), absolute risks were higher in men (11). In this pooled analysis, relative risks tended to be similar in men and women. Since incidence of bladder cancer is higher in men in all base populations included in this pooled analysis (40), absolute risks are also higher in men.

It has been postulated that females may have a higher risk of smoking-related cancer than men, and that for the same amount of cigarettes smoked their risk for lung (4-6, 41)

and bladder cancer (10) could be higher than that of men. Most studies on lung cancer and in particular cohort studies have not found, however, higher smoking-related risks among women (7-9, 42). Some evidence of a differential effect has been found in studies evaluating intermediate endpoints. Lung cancer studies have suggested that formation of aromatic DNA adducts (mainly PAH adducts) is higher in women than in men and that expression of CYP1A1, which is involved in the metabolism of PAHs, is higher in the lung epithelium of women compared to men (5,6,43). Hormones could be involved in the higher expression of CYP1A1 in women (41). In a study on lung cancer, women were shown to have lower DNA repair capacity than men (44). In another study the effect of the GSTM1 null genotype in relation to lung cancer was greatest in female smokers (45). It has been hypothesized that the greater susceptibility of women to smoking and development of lung cancer may have its origins in puberty due to the differential age development of the lungs in boys and girls (39). Only some of the proposed mechanisms concerning a greater susceptibility of women for smoking and lung cancer are relevant for bladder cancer. The most comprehensive meta-analysis of GSTM1 and bladder cancer did not examine gender differences (46). A recent study evaluating 4-ABP-haemoglobin adducts found that women who smoked had higher levels of adducts than men (10), indicating that some women may be at higher risk for developing tobacco-related cancers. In that study, however, the ORs for smoking and bladder cancer among men and women were similar in most exposure cells. It is unclear why ABP-adducts formed at a much higher rate in women than in men who smoked comparable amounts while a similar pattern was not consistently observed for bladder cancer risk in the same study.

In conclusion, the results of this pooled analysis that includes a large population sample from Western Europe and North America show that the relative risk for smoking and bladder cancer are similar in both genders. These results do not support the hypothesis of an increased risk of smoking-related bladder cancer among women. Given the similar genetic origins of the studied base populations (47), the relatively small differences of smoking-related bladder cancer risk by gender reported in specific studies, are likely to be due to chance.

Acknowledgments

We thank Andrea Mannetje and Cristina Villanueva for their contribution in the original pooled analyses, Nuria Malats for participating in the planning of this pooled analysis.

REFERENCES

1. Kogevinas M, Trichopoulos D (2000) Urinary bladder cancer. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, eds. *Textbook of Cancer Epidemiology*. 1st ed. New York: Oxford University Press, pp. 446-466.
2. Silverman D, Morrison A, Devesa S (1996) Bladder cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni J, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, pp.1156-1179.
3. Brennan P, Bogillot O, Greiser E, et al. (2001) The contribution of cigarette smoking to bladder cancer in women (pooled European data). *Cancer Causes Control* **12**:411-417.
4. Risch HA, Howe GR, Jain M, Burch JD, Holowaty EJ, Miller AB (1993) Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol* **138**:281-293.
5. Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Haugen A (1994) Different susceptibility to smoking-induced DNA damage among male and female lung cancer patients. *Cancer Res* **54**:5801-5803.
6. Zang EA, Wynder EL (1996) Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* **88**:183-192.
7. Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, et al. (2000) Lung cancer and cigarette smoking in women: a multicenter case-control study in Europe. *Int J Cancer* **88**:820-827.
8. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, et al. (2004) Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst* **96**:99-106.

9. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, et al. (2004) Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst* **96**:826-834.
10. Castelao JE, Yuan JM, Skipper PL, et al. (2001) Gender- and smoking-related bladder cancer risk. *J Natl Cancer Inst* **93**:538-545.
11. Perneger TV (2001) Sex, smoking, and cancer: a reappraisal. *J Natl Cancer Inst* **93**:1600-1602.
12. Howe GR, Burch JD, Miller AB, et al. (1980) Tobacco use, occupation, coffee, various nutrients, and bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* **64**:701-713.
13. Morrison AS, Buring JE, Verhoek WG, et al. (1984) An international study of smoking and bladder cancer. *J Urol* **131**:650-654.
14. Clavel J, Cordier S, Boccon-Gibod L, Hemon D (1989) Tobacco and bladder cancer in males: increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer* **44**:605-610.
15. Augustine A, Hebert JR, Kabat GC, Wynder EL (1988) Bladder cancer in relation to cigarette smoking. *Cancer Res* **48**:4405-4408.
16. Hartge P, Harvey EB, Linehan WM, et al. (1990) Unexplained excess risk of bladder cancer in men. *J Natl Cancer Inst* **82**:1636-1640.
17. Kogevinas M, 't Mannetje A, Cordier S, et al. (2003) Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control* **14**:907-914.
18. Villanueva CM, Cantor KP, Cordier S, et al. (2004) Disinfection by-products and bladder cancer: a pooled analysis. *Epidemiology* **15**:357-367.
19. Claude JC, Frentzel-Beyme RR, Kunze E (1988) Occupation and risk of cancer of the lower urinary tract among men. A case-control study. *Int J Cancer* **41**:371-379.

20. Pohlabeln H, Jöckel KH, Bolm-Audorff U (1999) Non-occupational risk factors for cancer of the lower urinary tract in Germany. *Eur J Epidemiol* **15**:411-419.
21. Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlagel B, Schill W (2000) Occupational risk factors for urothelial carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. *Int J Epidemiol* **29**:238-247.
22. Lopez-Abente G, Gonzalez CA, Errezola M, et al. (1991) Tobacco smoke inhalation pattern, tobacco type, and bladder cancer in Spain. *Am J Epidemiol* **134**:830-839.
23. Gonzalez CA, Lopez-Abente G, Errezola M, et al. (1989) Occupation and bladder cancer in Spain: a multi-centre case-control study. *Int J Epidemiol* **18**:569-577.
24. Serra C, Bonfill X, Sunyer J, et al. (2000) A case-control study on bladder cancer and the textile industry. *Scand J Work Environ Health* **26**:476-481.
25. Vineis P, Magnani C (1985) Occupation and bladder cancer in males: a case-control study. *Int J Cancer* **35**:599-606.
26. Porru S, Aulenti V, Donato F, et al. (1996) Bladder cancer and occupation: a case-control study in northern Italy. *Occup Environ Med* **53**:6-10.
27. Hartge P, Silverman D, Hoover R, et al. (1987) Changing cigarette habits and bladder cancer risk: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* **78**:1119-1125.
28. Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, et al. (1998) Drinking water source and chlorination byproducts. I. Risk of bladder cancer. *Epidemiology* **9**:21-28.
29. Cordier S, Clavel J, Limasset JC, et al. (1993) Occupational risks of bladder cancer in France: a multicentre case-control study. *Int J Epidemiol* **22**:403-411.

30. Hours M, Dananche B, Fevotte J, et al. (1994) Bladder cancer and occupational exposures. *Scand J Work Environ Health* **20**:322-330.
31. Rebelakos A, Trichopoulos D, Tzonou A, Zavitsanos X, Velonakis E, Trichopoulos A (1985) Tobacco smoking, coffee drinking, and occupation as risk factors for bladder cancer in Greece. *J Natl Cancer Inst* **75**:455-461.
32. Jensen OM, Wahrendorf J, Blettner M, Knudsen JB, Sorensen BL (1987) The Copenhagen case-control study of bladder cancer: role of smoking in invasive and non-invasive bladder tumours. *J Epidemiol Community Health* **41**:30-36.
33. King WD, Marrett LD (1996) Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water (Ontario, Canada). *Cancer Causes Control* **7**:596-604.
34. Koivusalo M, Hakulinen T, Vartiainen T, Pukkala E, Jaakkola JJ, Tuomisto J (1998) Drinking water mutagenicity and urinary tract cancers: a population-based case-control study in Finland. *Am J Epidemiol* **148**:704-712.
35. Lynch CF, Woolson RF, O'Gorman T, Cantor KP (1989) Chlorinated drinking water and bladder cancer: effect of misclassification on risk estimates. *Arch Environ Health* **44**:252-259.
36. DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* **7**:177-188.
37. Galbraith RF (1988) A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Stat Med* **7**:889-894.
38. Vineis P, Kogevinas M, Simonato L, Brennan P, Boffetta P (2000) Levelling-off of the risk of lung and bladder cancer in heavy smokers: an analysis based on multicentric case-control studies and a metabolic interpretation. *Mutat Res* **463**:103-110.

39. Wiencke JK, Kelsey KT (2002) Teen Smoking, Field Cancerization, and a “Critical Period” Hypothesis for Lung Cancer Susceptibility. *Health Perspect* **110**: 555–558.
40. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM (2001) GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon: IARC Press.
41. Haugen A (2002) Women who smoke: are women more susceptible to tobacco-induced lung cancer? *Carcinogenesis* **23**:227-229.
42. Blot WJ, McLaughlin JK (2004) Are women more susceptible to lung cancer? *J Natl Cancer Inst* **96**:812-813.
43. Mollerup S, Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Haugen A (1999) Sex differences in lung CYP1A1 expression and DNA adduct levels among lung cancer patients. *Cancer Res* **59**:3317–3320.
44. Wei Q, Cheng L, Amos CI, et al. (2000) Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst* **92**:1764–1772.
45. Tang DL, Rundle A, Warburton D, et al. (1998) Associations between both genetic and environmental biomarkers and lung cancer: evidence of a greater risk of lung cancer in women smokers. *Carcinogenesis* **19**:1949-1953.
46. Engel LS, Taioli E, Pfeiffer R, et al. (2002) Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* **156**:95-109.
47. Cavalli-Sforza LL, Bodmer WF (1971) The genetics of human populations. 1st ed. New York: Dover Publications, INC. Mineola.

Figure 1. Odds Ratios (bold line) and 95% confidence interval (light lines) for pack-years and bladder cancer among current smokers versus never smokers using a generalized additive model with a natural spline (3 degrees of freedom) for men and women. The spline is adjusted for age and center. Analysis limited to subjects with a consumption less than 90 pack-years.

Figure 2. Odds Ratios and 95% CI (vertical lines) for current smokers compared to never smokers for each study included in the pooled analysis, for all studies combined (fixed effects), for the study by Castelao et al (2001) and for all studies including the study by Castelao, by gender. Studies are ranked by wide geographical area: Southern Europe, Northern Europe and North America.

Table 1. Bladder cancer cases and controls included in the pooled analysis by study, gender, age and smoking status

Studies (ref, publication year)	Cases		Controls	
	Number	%	Number	%
Canada (33, 1996)	696	8.4	1545	8.9
Denmark (32, 1987)	376	4.5	747	4.3
France 1(29, 1993)	633	7.6	717	4.1
France 2 (30, 1994)	115	1.4	232	1.3
Germany 1(19, 1988)	458	5.5	581	3.3
Germany 2 (20, 1999)	259	3.1	280	1.6
Germany 3 (21, 2000)	684	8.2	3732	21.4
Greece (31, 1985)	277	3.3	279	1.6
Italy 1(25, 1985)	418	5.0	729	4.2
Italy 2 (26, 1996)	155	1.9	532	3.1
Spain 1(23, 1989)	441	5.3	1055	6.1
Spain 2 (24, 2000)	184	2.2	293	1.7
USA1(28, 1998)	1032	12.4	1923	11.1
USA2 (27, 1987)	2588	31.1	4761	27.3
Gender				
Men	6587	79.2	12536	72.0
Women	1729	20.8	4870	28.0
Age				
30-39y	118	1.4	454	2.6
40-49y	515	6.2	1445	8.3
50-59y	1742	21.0	4152	23.9
60-69y	3183	38.3	6146	35.3
70-79y	2758	33.1	5209	29.9
Smoking				
No smokers	1455	17.5	6234	35.8
Ex smokers	2978	35.8	6120	35.2
Current smokers	3631	43.7	4732	27.2
Unknown	252	3.0	320	1.8
All	8316		17406	

Table 2. Number of controls and percentage of ever smokers by study and gender and type of control.

Studies (ref)	Men		Women		control
	Number	% ever smokers	Number	% ever smokers	
Canada (33)	973	73	572	50	population
Denmark (32)	560	83	187	56	population
France 1 (29)	616	78	101	17	hospital
France 2 (30)	194	71	38	5	hospital
Germany 1 (19)	461	81	120	17	hospital
Germany 2 (20)	225	76	55	16	hospital
Germany 3 (21)	2342	77	1390	36	population
Greece (31)	235	74	44	5	hospital
Italy 1 (25)	546	83	183	30	hospital
Italy 2 (26)	369	69	163	26	hospital
Spain 1 (23)	937	79	118	6	both
Spain 2 (24)	275	77	18	17	population
USA1 (28)	1248	68	675	34	population
USA2 (27)	3555	71	1206	38	population
All	12536	74	4870	36	

Table 3. Odds ratios for cigarette smoking and bladder cancer by gender.

Variables	MALE			FEMALE		
	nº case/ control	OR *	95% CI	nº case/ control	OR*	95% CI
Smoke status						
Never	697/3136	1.00		758/3098	1.00	
Ex	2669/5381	2.21	2.01-2.43	309/739	2.21	1.87-2.61
Current	3020/3759	3.89	3.53-4.29	611/973	3.55	3.06-4.10
<i>Duration in years†</i>						
Never	697/3136	1.00		758/3098	1.00	
1-<10	12/46	1.44	0.74-2.78	10/37	1.49	0.71-3.14
10-<20	63/191	1.88	1.33-2.66	28/100	1.88	1.14-3.08
20-<30	237/434	2.89	2.33-3.60	87/193	3.01	2.21-4.09
30-<40	728/959	4.00	3.44-4.65	170/294	3.29	2.61-4.17
40-<50	1052/1156	4.48	3.94-5.11	227/236	4.76	3.81-5.94
>=50	827/856	3.98	3.47-4.56	85/111	3.48	2.54-4.77
<i>p-value‡</i>			<0.0001			<0.0001
<i>Nº cigarettes/day†</i>						
Never	697/3136	1.00		758/3098	1.00	
0.2-<10	209/422	2.26	1.86-2.74	84/200	2.35	1.76-3.13
10-<20	876/1190	3.78	3.32-4.30	204/346	3.51	2.85-4.34
20-<30	1093/1259	4.19	3.71-4.73	229/312	4.11	3.33-5.08
30-<40	363/373	4.77	4.01-5.66	53/66	4.30	2.91-6.36
>=40	339/341	4.67	3.91-5.58	38/44	5.04	3.16-8.06
<i>p-value‡</i>			<0.0001			<0.0001

* OR (95% CI) are adjusted by age and study.

† Ex-smokers were excluded from the analyses by duration and intensity. 357 cases and 439 controls have missing information on duration. 395 cases and 499 controls have missing information on number of cigarettes per day.

‡ p-value for linear trend.

♂

Table 4. Odds ratios and 95% confidence intervals for the joint effects of intensity (cigarettes per day) and duration of smoking by gender. Analysis limited to current smokers compared to never-smokers (non-exposed).

Nº cigarettes/day	Men			Women		
	<20y	20-39 y	>=40y	<20 y	20-39 y	>=40y
<20						
nº cases/nº controls	36/122	327/619	719/864	25/94	107/274	154/178
OR (95% CI) *	2.09 (1.36-3.21)	3.24 (2.68-3.92)	3.69 (3.19-4.25)	1.72 (1.04-2.84)	2.35 (1.80-3.07)	4.32 (3.37-5.53)
20-<30						
nº cases/nº controls	25/69	362/455	699/729	10/30	102/147	116/135
OR (95% CI) *	2.33 (1.38-3.92)	4.55 (3.76-5.51)	4.09 (3.55-4.71)	2.36 (1.06-5.26)	4.20 (3.10-5.67)	4.07 (3.08-5.39)
>=30						
nº cases/nº controls	12/37	261/296	426/380	3/12	47/64	41/34
OR (95% CI) *	1.93 (0.95-3.92)	4.65 (3.76-5.76)	4.78 (4.04-5.66)	1.44 (0.41-5.84)	4.19 (2.75-6.39)	5.25 (3.25-8.48)

*OR (95% CI) adjusted for age and study

Figure 1.

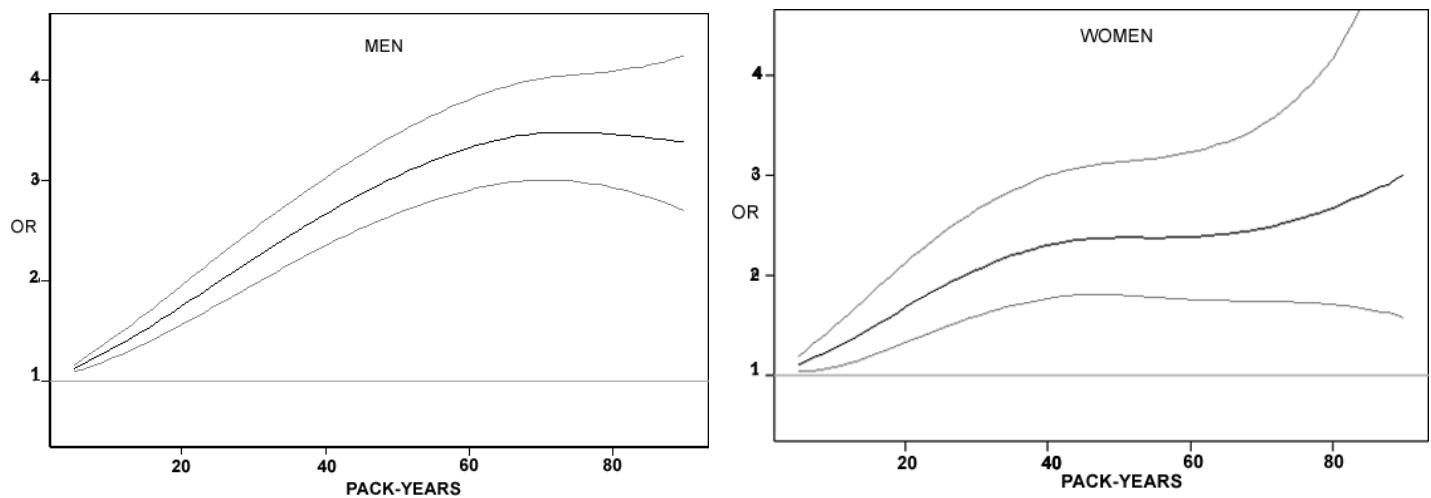
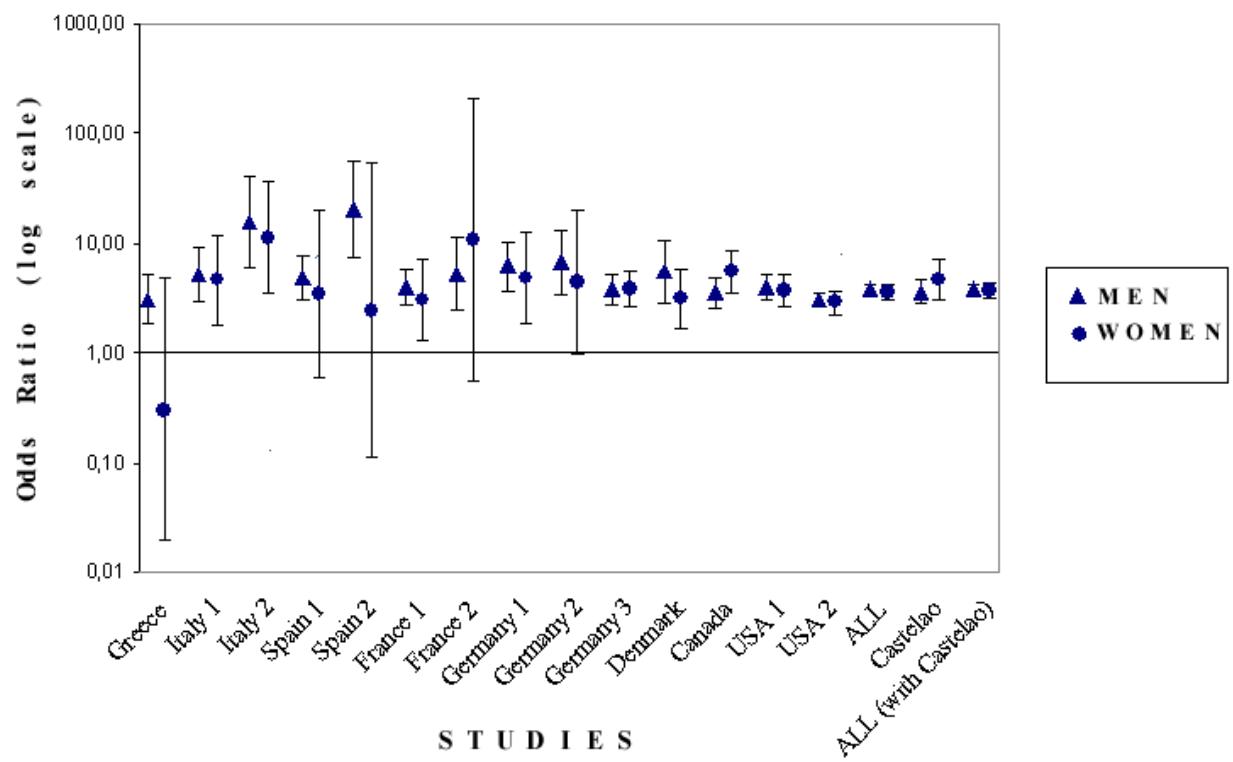


Figure 2.



ARTICLE 3: Puente D, Amorós A, Kogevinas M, Lloreta J, Tardón A, García-Closas R, Serra C, Carrato A, Real FX, Malats N for the EPICURO Study Group Investigators.

Gender-related differences in the prognosis of bladder cancer (*en preparació*).

Aquest estudi pretén identificar el paper del sexe en el risc de desenvolupar una recidiva o una progressió dels tumors vesicals o en el risc de morir dels pacients amb càncer de bufeta.

Entre 1997 i 2001, van ser inclosos en l'estudi 995 casos amb tumors superficials de bufeta i 283 casos amb tumors infiltrants diagnosticats en 18 hospitals espanyols. La informació sobre aspectes sociodemogràfics fou recollida per l'entrevista personal al pacient. La informació clínica i sobre el seguiment del malalt fou obtinguda mitjançant la revisió d'històries clíiques. Els pacients també foren contactats per telèfon durant el temps de seguiment. Es van estimar les corbes Kaplan-Meier en homes i dones i es van comparar amb el test del Logrank i de Breslow. Per l'anàlisi multivariant es va fer una regressió de Cox.

L'estudi va incloure 868 homes i 127 dones amb tumors superficials i 252 homes i 31 dones amb tumors infiltrants. El 18,7% dels homes i el 27,1% de les dones amb tumors superficials van presentar una recidiva tumoral (logrank p=0,068). Els models de Cox van mostrar que les dones tenien un risc superior de desenvolupar recidives després d'ajustar el model pels factors pronòstic clàssics (HR= 1,74 IC 95%= 1,12-2,70). El 16,6% dels homes i el 22,6% de les dones amb tumors superficials van desenvolupar una progressió del tumor (logrank p=0,049). Les dones van presentar un augment de risc de desenvolupar una progressió tumoral després d'ajustar l'anàlisi pels factors pronòstics (HR= 1,60 IC 95%= 0,97-2,56), tot i que aquest augment no fou estadísticament significatiu. El 42,5% dels homes i el 32,3% de les dones amb tumors infiltrants van morir a causa del càncer de bufeta (logrank p=0,490). L'anàlisis multivariant

va indicar que les dones amb càncer de bufeta infiltrant no tenien un risc superior de morir per càncer de bufeta que els homes ($HR= 0,98$ IC 95% = 0,49-1,95).

El present treball analitzà una de les sèries més llargues de càncer de bufeta descrites fins l'actualitat. El sexe és un factor predictor de desenvolupar recidives i progressions tumorals en els tumors superficials, però no està associat amb el risc de morir dels tumors infiltrants, encara que, possiblement, el temps de seguiment per a detectar aquest darrer esdeveniment és limitat.

Title: Gender-related differences in the prognosis of bladder cancer

Authors: Puente D (1), Amorós A (1), Kogevinas M (1), Lloreta J (2), Tardón A (3), García-Closas R (4), Serra C (5,6), Carrato A (7), Real FX (1,6), Malats N (1), for the EPICURO Study Group Investigators (8)

Authors' Affiliations: 1. Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona, Spain;
2. Hospital del Mar, Barcelona, Spain;
3. Universidad de Oviedo, Asturias, Spain;
4. Hospital Universitario, Tenerife, Spain;
5. Consorci Hospitalari Parc Taulí, Sabadell, Spain;
6. Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain;
7. Hospital General de Elche, Alicante, Spain;
8. Members of the Spanish Multicenter Study on Genetic and Clinical Factors Associated with the Prognosis of Bladder Cancer (*EPICURO*) Study Group are listed in the appendix.

Running Title: Gender differences in bladder cancer prognosis

Correspondence to: Dr. Núria Malats

Institut Municipal d'Investigació Mèdica
Carrer del Dr. Aiguader 80, E-08003, Barcelona, Spain
Telf.: +34 92 221 1009; Fax: +34 93 221 3237
E-mail: nuria@imim.es

Key Words: Bladder cancer, women, prognosis, recurrences, progression, death.

Acknowledgements: Technical assistance was provided by A. Alfaro, C. Arias, G. Carretero, A. Castillejo, F. Fernández, I. López, DJ McFarlane, and G Perelló. This work was partially funded by the Fondo de Investigación Sanitaria (grants 96/1998-01, 98/1274, and 00/0745)

Abbreviations used: *TG*, jointly considered tumour invasiveness and nuclear grade variable; *TUR*, transurethral resection; *BCG*, Bacillus Calmette-Guerin; *TNM*, tumour, lymph node, and metastases system; *HR*, hazard ratio; *95%CI*, 95% confidence interval.

Abstract (words)	214
Text (words)	2850
References (number)	38
Tables (number)	8
Figures (number)	1

Abstract

Objective: To assess the risk of bladder cancer recurrence, progression and death according to sex.

Patients and Methods: Between 1997-2001, 995 cases with superficial bladder cancer and 283 cases with infiltrating tumours newly diagnosed in 18 Spanish hospitals were included. Information on sociodemographics was collected through personal interviews. Clinical and follow-up information was abstracted from hospital records. Patients were contacted by telephone during follow-up. Multivariate Cox's proportional hazard regression was applied to estimate hazard ratios.

Results: The study included 868 men and 127 women with superficial tumours and 252 men and 31 women with infiltrating tumours. Superficial tumours from 18.7% of men and 27.1% of women recurred (logrank p=0.068). Cox results showed that women had a higher risk of developing recurrences after adjust analysis for prognostic factors (HR=1.74 95%CI=1.12-2.70). Superficial tumours from 16.6% of men and 22.6% of women progressed (logrank p=0.049). Women showed a slightly higher risk of developing tumour progressions than men in the adjusted model (HR=1.60 95%CI=0.97-2.56). Patients with infiltrating tumours from 42.5% of men and 32.3% of women died due to bladder cancer (logrank p=0.490). Multivariate models showed that women had not a higher risk of dying than men (HR=0.98 95%CI=0.49-1.95).

Conclusions: Sex has an independent prognostic value for superficial bladder tumour recurrence and progression, but not for death because of invasive bladder cancer.

Introduction

In Europe and in the USA, women have a longer life expectancy than men [1]. This may be related to the fact that, for certain cancers, survival is higher for women than for men (The EUROCARE Working Group [1]). Nonetheless, it appears that women with bladder cancer show a higher risk of dying from the disease [1-4] though the matter is not yet established since some authors got controversial results [5-7].

It has been suggested that factors predicting bladder cancer survival also predict both recurrence and progression [7-11]. Among them are nuclear grade, depth of invasion, multiplicity, multifocality, tumour size, number of recurrences and time to first recurrence, age, histology, lymph vascular invasion, and presence of carcinoma *in situ*. Nevertheless, sex-related differences in bladder cancer prognosis have not been clearly demonstrated until now [1,2].

In a previous report, we described differences between men and women regarding the pathological features of bladder tumours, being women more likely to present 0a-stage disease, larger infiltrating masses, multiple, multifocal, and “non-pure”/mixed transitional histology tumours than men. We also found that women with superficial tumours were almost five-fold more likely to receive additional therapies to transurethral resection (TUR) even after adjusting for the above potential confounders [12]. This finding has led us to hypothesize that the risk of recurrence, progression and consequently death must be lower for women given that they received more aggressive treatment than men. This hypothesis is in contrast with the available literature [10,13].

The aim of this study was to analyse sex-related differences in bladder cancer evolution concerning recurrence and prognosis of superficial tumours and risk of dying of those patients with infiltrating tumours in a large series of cases included in the

EPICURO study. Specifically, we tested whether well established prognostic factors were associated with sex and we assessed the prognostic role of these factors regarding risk of recurrence, progression and death as the first event during cancer follow-up, among men and women.

Patients and methods

Study population

A detailed description of the patient population recruited to the EPICURO study has been reported elsewhere [12]. Briefly, newly diagnosed bladder cancer cases were recruited between May 1997 and April 2001 in 18 hospitals from 5 regions of Spain. Patients had histological confirmed bladder cancer (International Classification of Diseases, 9th revision, code 188 [14]), were between 20 and 80 years of age, and resided in the catchment's area of each participating hospital.

The present analysis was based on 995 cases with superficial bladder tumours and on 283 cases with infiltrating tumours.

Data collection

Information on sociodemographics was collected through personal computer-assisted questionnaires conducted by trained interviewers during the first hospital admission. Variables included in this analysis were age, geographical area, tobacco consumption defined as never, former and current smoker, educational level, and body mass index.

Clinical information related to diagnostic procedures, first treatment, stage and tumoral characteristics was collected from hospital records using a structured questionnaire. A detailed description of these variables has been published elsewhere [12]. In summary, the T of the TNM (tumour, lymph node and metastasis) system was applied for pathological staging and grading of nuclear atypia. An expert pathologist reclassified all tumour-containing slides according to WHO-ISUP recommendations

[15]. The joint categories of stage and grade (TG) were also applied for the analysis of superficial tumours.

Tumour appearance and tumour growth were also included in the analysis. The following categories were applied for each variable: multiplicity (1 tumour vs. > 1 tumour), size (\leq 3cm vs. > 3cm), tumour location (non trigone area, trigone and > 1 site). Conventional criteria were applied to establish group treatment management categories [8,16,17]. Lymph node and metastasis were also taken into account in the analysis of infiltrating tumours.

Recurrence was defined as the appearance, after the first TUR, of a new mass with the same depth of invasion and nuclear grade as the original tumour. Progression was defined as the appearance, after the first TUR, of a bladder tumour showing a greater depth of invasion and/or nuclear grade with respect to the original tumour.

Follow-up information related to tumour recurrence, progression, change of management, and patient's death was collected through hospital records using a questionnaire designed *ad hoc* and through direct personal interviews by a telephone call. Patients were followed-up to 2004. The mean follow-up period for "free of disease" patients with superficial tumours was 51 months (range 30 -84 months) and for those with infiltrating tumours was 51 months (range from 28.5 - 77 months). Only firsts events were considered in the analysis.

After observation of follow-up data and reviewing of molecular pathways for bladder cancer [18] , we decided to apply two survival strategies: compartmental and linear models [19]. Compartmental model considers that different molecular pathways drive to tumours stability, recurrence and progression. Thus, compartmental models assume that original tumour can develop recurrence, progression or death as a first endpoint. In the linear model we consider that some tumours recur and others progress

so quickly that no recurrence has been detected before the progression. Similarly, when death is observed as first endpoint, a recurrence and progression have occurred before the event but they have not been detected.

For the first model (compartmental), when recurrence was analysed, cases whose original tumour progressed (n=171) or died (n=9) due to bladder cancer were excluded from the analysis because of the Cox test assumption that all cases should have the possibility of achieving the event, and these patients were not at risk of suffering recurrences. On similar grounds, when progression was considered as the endpoint, deaths due to the bladder cancer were removed from the analysis. Deaths from causes other than bladder cancer (n=119(12%)) were considered censored at the time of death for both recurrence and progression approaches like those patients “free of disease” at the end of the study. Overall, among superficial tumours, 64.8% of cases were censored. In the progression analysis, recurrent tumours were also censored when they appear. Recurrence and progression analysis were based on 812 and 986 cases, respectively.

Regarding the linear model, when risk of recurrence was assessed, patients diagnosed of a tumour progression as a first event contributed in the analysis, considering that the recurrence have taken place in the mid-point interval between initial tumour TUR and progression; similarly, patients who died because of the cancer without being diagnosed before of a tumour recurrence or progression contributed to both recurrence and progression risk assessment analysis considering the mid-point interval of follow-up.

When death due to bladder cancer of infiltrating tumours was the outcome, the analysis was based on the 283 cases with infiltrating tumours. Deaths from causes other than bladder (n=50(18%)) were censored. Overall, among infiltrating tumours, the

percentage of censored cases was 46.3%. Recurrences and progressions were also censored at the end of the study period. The risk of death was equally calculated for both compartmental and linear models.

Data analysis

We assumed that recurrence and progression occurred during the interval between the date of the last medical control at which the patient was free of disease and the date at which the endpoint was detected. We used the intermediate date of such period as interval censoring and computed total time of follow up from first TUR. For those patients free of disease at the end of study, the follow-up period was computed from the date of the first TUR to the end of follow-up.

To assess the independence of categorical variables and sex, the chi-squared test or Fisher's exact test was applied. Kaplan-Meier survival curves were computed by each sex and logrank and Breslow tests were applied to compare curves [20]. Cox proportional hazard ratios (HR) of sex were estimated to obtain risks of tumour recurrence, progressions and dying adjusted by other confounder or effect-modifier variables [21]. The assumption of proportional hazards was checked graphically for each variable [22].

Stata 7.0 and SPSS 12.0 statistical packages were used for the present analysis.

Results

Superficial tumours

Overall, the study of superficial tumours included 868 men and 127 women, the male: female ratio being 6.8:1. Mean age among men and women was 65.5 and 66.9 years, respectively.

Distribution of sociodemographical and clinical variables by gender is shown in Table 1. This table 1 also shows the distribution of potential prognostic factors for recurrence and progression according to sex. The only significant differences found referred to smoking, tumour growth and site of tumours where women were basically non smokers ($p<0.001$), presented pediculated tumours ($p=0.015$) and tumours located in more than one site ($p=0.057$) more frequently than men. Women also had a higher frequency of multiple tumours than men (37% vs. 29%), larger superficial masses (24% vs. 19%) and were more likely to receive other therapies in addition to TUR although these differences were not statistically significant.

Risk of recurrence

Out of 812 cases, 160 recurred (18.7% of men and 27.1% of women, $p=0.053$). The Kaplan-Meier curve showed that the recurrence rate was slightly higher for women than for men, $p= 0.068$ (logrank test) and $p = 0.051$ (Breslow test) (Figure 1 A).

Univariated analysis showed that body mass index, presence of carcinoma in situ, poor differentiated tumours (G3), multiplicity, tumours larger than 3 cm and tumours located in more than one site increased the risk of recurrence among men. Among women, the risk of recurrence was only observed with multiple tumours, although the results of women were based in small numbers (Supplementary Table 1).

When sex was included in a multivariate model, Cox analyses showed that women had a higher risk of developing recurrences than men, after adjusting for potential confounders such as the joint effect of stage and grade, treatment, multiplicity and age (as continuous variable) (HR= 1.74 95% CI 1.12-2.70) (Table 3).

Risk of Progression

Out of 986 cases, 171 progressed (16.6% of men and 22.6% of women, p=0.103). Kaplan-Meier analysis showed that the progression rate was higher for women, p= 0.049(logrank test) and p= 0.044(Breslow test) (Figure 1 B).

The risk of tumour progression among men was predicted by age, presence of carcinoma in situ, lower potential malignancy tumour, multiplicity and site (Supplementary Table 2). The risk of tumour progression was higher for women diagnosed at the age of 61-68 years and with those women having lower potential malignancy tumour and multifocal tumours.

Cox models showed that women had a higher almost significant risk of developing tumour progression than men after adjusting for site, grade and body mass index (HR=1.60, 95%CI=0.97-2.56) (Table 4).

Infiltrating tumours

The study of infiltrating masses included 252 men and 31 women, the male: female ratio being 8:1. Mean age among men and women was 66.2 and 71 years, respectively.

Distribution of sociodemographical and clinical variables by gender is shown in Table 2. Significant differences between men and women were observed with age (p=0.010), educational level (p=0.007) and smoking (p<0.001).

Among infiltrating tumours only the risk of dying was considered.

Risk of Dying

Out of 283 cases, 117 were deaths (42.5% of men and 32.3% of women, $p=0.276$). Kaplan-Meier analysis showed that the risk of dying was higher for men although it was not statistically significant, $p=0.490$ (logrank test) and $p=0.809$ (Breslow test) (Figure 1 C).

In the univariate analysis, several prognostic factors showed an increase of risk of dying in men, such as age, T of the TNM classification, lymphatic node metastasis and distal metastasis, solid tumours, size and site of masses. Among women only T of the TNM classification showed an increase of risk and treatment with cistectomy was a protected factor (Supplementary Table 3).

Multivariate analysis showed that women were less likely to dye of bladder cancer than men after the risk was adjusted for T, distal and lymphatic node metastasis, treatment, area and tumour appearance. Nevertheless, this risk was not statistically significant ($HR=0.98$, $95\%CI=0.49-1.95$) (Table 5).

Discussion

Our study analysed the risk of recurrence and progression of superficial tumours and risk of dying of infiltrating tumours. The analysis was first based on the compartmental model [19] indicating that from an original tumours its evolution can follow different patterns: tumour stability, develop a recurrence, a progression or resulting in the death of patient.

The recurrence of bladder cancer is common, at least about 30-70% of superficial tumours develop a recurrence in 5 years, and in around 10-30% the tumour progress in stage or grade [23].

Our analysis was stratified by sex. Stratify analysis is entirely justified because sex can modify risks of recurrence, progression and death and act as an indirect marker of other more relevant mechanisms such as hormones and metabolising capability that would predispose tumours to be more or less aggressive.

In our study, 18.7% of men and 27.1 of women with superficial tumours developed a recurrence. This percentage is slightly less than that described in other series [24]. Time to first recurrence was shorter in women as it was also described elsewhere [25].

Many prognostic factors showed an individual risk of recurrence in men. However, in women only multiplicity showed an effect, although the results in women were based on small numbers.

When sex was adjusted for prognostic factors, an increase of risk was observed in women. This fact ties in well with what is reported in the literature where women had a higher risk of tumour recurrences than men [26,27]. Although several other reports have failed to find differences between sex [10,11,13,28-30].

16.6 % of men and 22.6% of women presented a tumoral progression as first endpoint. This percentage was similar to other series [31,32] but inconsistent results also exist in the literature. It is important to take into account that for most of the studies, the progression is considered when non-infiltrating bladder tumour becomes to invasive disease. However, we defined it as the increase of stage and grade since this definition provide us with more detail and precision of the tumour evolution.

Time to first progression was similar in both sexes as Kurth et al also described [33] or if anything, slightly shorter in men. The multivariate model showed that women respect men presented a slightly increase of risk to have a tumour that directly progress after the diagnosis of the initial cancer, the confidence intervals being almost significative. Those studies that assessed sex differences in risk of tumour progression did not find any difference [10,26,28,29,34].

Furthermore, when the analysis of recurrence and progression was assessed by linear model the results observed were different. In this approach, when sex was adjusted for potential prognostic factors, an increase of risk was observed in women in both recurrence and progression and statistically significant in both cases. Contrarily to the compartmental model, in the linear model, no cases were excluded for the analysis contributing to observe these differences in the results related to model applied.

A part of these results, the risk of dying of infiltrating tumours was also analysed. Some reports observed a worse survival in women [1,4,35]. However, this issue is still controversial because other studies have reported either a shorter survival among men [5-7] or the lack of sex-associated differences in survival [13,25,29,34,36-38]. Which factors can account for such variation in results? A possible explanation is that the studies that reported a worse survival among women with bladder cancer did

not adjust or stratify the results for other important prognostic factors [1,3,35] except for stage [2] while most of the rest of the studies that analysed such an association did.

The present work did not find any association of sex with risk of dying, after adjust risk for potential confounders.

Our series is one of the largest, with 995 patients with superficial bladder cancer and 283 patients with infiltrating tumours assessing the role of sex in bladder cancer prognosis. Follow-up was long enough with a 51 months of mean time for “free of disease” patients to be conclusive regarding risk of recurrences, progression and risk of dying.

A major asset of this series is that it is representative of the whole spectrum of bladder cancers diagnosed in Spain nowadays since 18 hospitals from 5 different areas participated and consecutive bladder cancers newly diagnosed during a recent period of years were entered. Only 9% of cases (similar proportion in both sex) refused to participate in the study and this had no effect on the study's internal validity. Furthermore, clinical, pathological and follow-up collected data are of high quality and exhaustiveness because information was abstracted from hospital records by trained personnel, mainly urologists, all tumour slides were reviewed by an expert pathologist who categorized tumours according to the last WHO-ISUP classification [15], and all patients were contacted and asked for their disease status during follow-up. The latter information was then supplemented with that abstracted from clinical records.

Up to now, reviews and original reports on the prognosis of bladder cancer have mainly analysed prognostic factors without stratifying by sex [8,9]. Since bladder cancer is more prevalent among men, the pattern of cancer evolution in this sex

dominates, masking potential differences in tumour prognosis related to sex. This is the first study that assesses prognostic factors separately in each sex.

Furthermore, variability in bladder cancer management is an important issue in Spain and many other geographical areas in Europe; no universal protocols on bladder cancer diagnoses and treatment exist, accepted and worldwide applied.

REFERENCES

- 1.Micheli A, Mariotto A, Giorgi Rossi A, Gatta G, Muti P. The Prognostic Role of Gender in Survival of Adult Cancer Patients. *Eur J Cancer* 1998;34:2271-8.
- 2.Mungan NA, Aben KK, Schoenberg MP, Visser O, Coebergh JW, Witjes JA, et al. Gender differences in stage-adjusted bladder cancer survival. *Urology* 2000;55:876-80.
- 3.Mommesen S, Aagaard J, Sell A. Presenting symptoms, treatment delay and survival in bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1983;17:163-7.
- 4.Silverman D, Morrison A, Devesa S, Bladder Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni J, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed ed. New York: Oxford University Press; 1996 pp.1156-79.
- 5.Laor E, Schiffman Z, Reid RE, Tolia BM, Freed SZ. Sex-dependent variations in natural history of transitional cell carcinoma of bladder. *Urology* 1984;23:237-9.
- 6.Babiker A, Shearer RJ, Chilvers CE. Prognostic factors in a T3 bladder cancer trial. Co-operative Urological Cancer Group. *Br J Cancer* 1989;59:441-4.
- 7.Koch M, McPhee MS, Gaedke H, Williams Y. Five year follow-up of patients with cancer of the bladder--the Northern Alberta experience. *Clinical Invest Med* 1988;11:253-8.
- 8.Carroll P, Raghavan D, Stein J, Zietman A. H0005 PM - The Treatment of Bladder Cancer- Stage by Stage. In: 2001 AUA Annual Meeting.
- 9.Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodriguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urology* 2000;163:73-8.

- 10.Paez Borda A, De la Cal Lopez MA, Llorente Abarca C, Acebal Lucia JC, Herrero Payo A, Sanchez Sanchez E, et al. Tratamiento expectante de los tumores vesicales superficiales: resultados preliminares. *Actas Urol Esp* 1995;19:288-93.
- 11.Mulders PF, Meyden AP, Doesburg WH, Oosterhof GO, Debruyne FM. Prognostic factors in pTa-pT1 superficial bladder tumours treated with intravesical instillations. The Dutch South-Eastern Urological Collaborative Group. *Br J Urol* 1994;73:403-8.
- 12.Puente D, Malats N, Cecchini L, Tardon A, Garcia-Closas R, et al. Gender-Related Differences in Clinical and Pathological Characteristics and Therapy of Bladder Cancer. *Eur Urol* 2003;43:53-62.
- 13.Krogh J, Kvist E, Rye B. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and post-operative recurrences. *Br J Urol* 1991;67:32-6.
- 14.AJCC. Urinary bladder: AJCC Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers;1997.
- 15.Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1435-48.
- 16.Van der Meijden AP, Brausi M, Zambon V, Kirkels W, de Balincourt C, Sylvester R. Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer genito-urinary group randomized phase III trial. *J Urol* 2001;166:476-81.
- 17.Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124-9.

18. Knowles M. Molecular genetics of bladder cancer: pathways of development and progression. In: Oliver RTD, Coptcoat MJ, Eds. Bladder cancer, vol 31. New-York: Cold Spring Harbor Laboratory Press;1998.p.49-76.
- 19.Tolley HD, Manton KG, Bumgarner JR. Risk Factors Affecting Multiple-Disease Efficacy and Effectiveness of Interventions Programs. In: Springer Series in Statistics, Statistics in the Health Sciences, Dietz K, Gail M, Krickeberg K, Singer B, Eds. Forecasting the Health of Elderly Populations. New-York: Springer-Verlag, Inc.; 1993.
- 20.Kaplan EM, P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Soc* 1958;53:457-81.
- 21.Cox D. Regression models and life tables. *J R Stat Soc Soc [B]* 1972;34:187-220.
- 22.Sheng HP, Huggins RA. A review of body composition studies with emphasis on total body water and fat. *Am J Clin Nutr* 1979;32:630-47.
23. Dawson C, Whitfield H. ABC of Urology. Urological malignancy--II: Urothelial tumours. *BMJ* 1996;312:1090-4.
24. Matsui Y, Utsunomiya N, Ichioka K, Ueda N, Yoshimura K, Terai A, Arai Y. Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2005;65(2):279-83.
- 25.Raitanen MP, Tammela TL. Impact of tumour grade, stage, number and size, smoking habits and sex on the recurrence rate and disease-free interval in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Ann Chir Gynaecol* 1995;84:37-41.
- 26.Arrizabalaga Moreno M, Garcia Gonzalez JI, Diez Rodriguez J, Perez Garnelo MJ, Navarro Sebastian J, Castro Pita M, et al. Clinical course and mid- and long-term prognosis of superficial bladder tumors. *Actas Urol Esp* 2001;25:710-9.

27. Shinka T, Matsumoto M, Ogura H, Hirano A, Ohkawa T. Recurrence of primary superficial bladder cancer treated with prophylactic intravesical Tokyo 172 bacillus Calmette-Guerin: a long-term follow-up. *Int J Urol* 1997;4:139-43.
28. Salinas Sanchez AS, Moreno Aviles J, Garcia Hernandez JA, Gomez Gomez GA, Martinez Pertusa P, Server Falgas G. Prognostic factors in superficial bladder carcinoma. Analysis of 250 cases. *Actas Urol Esp* 1989;13:177-80.
29. Vicente J, Laguna MP, Duarte D, Algaba F, Chechile G. Carcinoma in situ as a prognostic factor for G3pT1 bladder tumours. *Br J Urol* 1991;68:380-2.
30. Boccafoschi C, Robutti F, Montefiore F, Betta PG. A model to assess the risk of recurrences of superficial bladder carcinoma. A preliminary report based on 27 patients with a two-year follow-up. *Pathologica* 1992;84:269-73.
31. Andius P, Holmang S. Bacillus Calmette-Guerin therapy in stage Ta/T1 bladder cancer: prognostic factors for time to recurrence and progression. *BJU Int* 2004;93:980-4.
32. Haukaas S, Daehlin L, Maartmann-Moe H, Ulvik NM. The long-term outcome in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a single-institutional experience. *BJU Int* 1999;83:957-63.
33. Kurth KH, Denis L, Ten Kate FJW, Sylvester R, De Pauw M, Bouffioux Ch, et al. Prognostic Factors in Superficial Bladder Tumors. *Problems in Urology* 1992;6:471-83.
34. Bustos Catanon L, Sanchez Merino JM, Picallo Sanchez JA, Gelabert Mas A. Clinical prognostic factors in superficial cancer of the urinary bladder. *Arch Esp Urol* 2001;54:131-8.
35. Berrino F, Capocaccia R, Estève J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, et al. Eds. *Survival of Cancer Patients in Europe: the EUROCARE-2 Study*. Lyon: IARC Scientific Publications;1999.

- 36.Angulo Cuesta J, Sanchez Chapado M, Dominguez P, Lopez JI, Flores N, Pontes EJ, et al. Prognosis prediction in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Arch Esp Urol* 1996;49:374-84.
- 37.Timberg G, Rahu M, Gornoi K, Aareleid T, Baburin A. Bladder cancer in Estonia, 1968-1992: incidence, mortality, prevalence and survival. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31:337-42.
- 38.Zieger K, Wolf H, Olsen PR, Hojgaard K. Long-term survival of patients with bladder tumours: the significance of risk factors. *Br J Urol* 1998;82:667-72.

Table 1. Distribution of sociodemographical and clinical characteristics of superficial tumours according to sex.

Characteristics	Total	Men (%)	Women (%)	p
	995	868 (87.2)	127 (12.8)	
Area				
Barcelona	225	200 (23.0)	25 (19.7)	
Valles	161	137 (15.8)	24 (18.9)	
Alicante	84	73 (8.4)	11 (8.7)	
Tenerife	153	138 (15.9)	15 (11.8)	
Asturias	372	320 (36.9)	52 (40.9)	0.571
Age (years)				
<=60	254	227 (26.2)	27 (21.3)	
61-68	278	249 (28.7)	29 (22.8)	
69-73	220	187 (21.5)	33 (26.0)	
>=74	243	205 (23.6)	38 (29.9)	0.159
Educational level				
Less than PS	396	339 (43.8)	57 (51.4)	
Incomplete HS	348	308 (39.7)	40 (36.0)	
Complete HS or higher	128	114 (14.7)	14 (12.6)	
Other	14	14 (1.8)	--	0.340
Unknown	109	93	16	
Tobacco				
Never	163	72 (8.8)	91 (77.1)	
Ex smoker	399	390 (48.0)	9 (7.6)	
Current	369	351 (43.2)	18 (15.3)	<0.001
Unknown	64	55	9	
BMI				
<24.9	403	360 (57.1)	43 (53.1)	
>25	309	271 (42.9)	38 (46.9)	0.498
Unknown	283	237	46	
TG				
TaGI	374	324 (37.3)	50 (39.4)	
TaGII	306	274 (31.6)	32 (25.2)	
T1GII	25	22 (2.5)	3 (2.3)	
TaGIII	98	86 (9.9)	12 (9.4)	
T1GIII	136	117 (13.5)	19 (15.0)	
Tis	6	5 (0.6)	1 (0.8)	0.552
NBPM	50	40 (4.6)	10 (7.9)	
T				
Ta	828	724 (83.4)	104 (81.9)	
T1	161	139 (16.0)	22 (17.3)	
Tis	6	5 (0.6)	1 (0.8)	0.637
G				
G1	374	324 (37.3)	50 (39.4)	
G2	332	297 (34.2)	35 (27.5)	
G3	239	207 (23.9)	32 (25.2)	0.258
Benign	50	40 (4.6)	10 (7.9)	
Tumour appearance				
Papilar	768	667 (89.0)	101 (87.8)	
Solid	63	53 (7.1)	10 (8.7)	
Mixed	33	29 (3.9)	4 (3.5)	0.775
Unknown	131	119	12	
Tumour growth				
Sesil	355	318 (57.6)	37 (43)	
Pediculate	283	234 (42.4)	49 (57)	0.015
Unknown	357	316	41	
Multiplicity				
1 tm	657	581 (71.1)	76 (62.8)	
>1 tm	281	236 (28.9)	45 (37.2)	0.079
Unknown	57	51	6	
Size				
<= 3 cm	567	497 (80.8)	70 (76.1)	
> 3 cm	140	118 (19.2)	22 (23.9)	0.357
Unknown	288	253	35	
Site				
Others	560	494 (58.5)	66 (52)	
Trigone	91	83 (9.8)	8 (6.3)	
> 1 site	320	267 (31.7)	53 (41.7)	0.057
Unknown	24	24	--	
Treatment				
TUR alone	401	356 (41.5)	45 (35.7)	
TUR+BCG	287	256 (29.9)	31 (24.6)	
TUR+CTendo	214	180 (21.0)	34 (27.0)	
TUR+CTendo+BCG	51	42 (4.9)	9 (7.1)	
Others	30	23 (2.7)	7 (5.6)	0.090
Unknown	12	11	1	

PS: Primary School, HS: High School; Ctendo: endovesical chemotherapy

Table 2. Distribution of sociodemographical and clinical characteristics of infiltrating tumours according to sex.

Characteristics	Total	Men (%)	Women (%)	p
	283	252 (89.0)	31 (11.0)	
Area				
Barcelona	59	51 (20.2)	8 (25.8)	
Valles	49	45 (17.9)	4 (12.9)	
Alicante	23	20 (7.9)	3 (9.7)	
Tenerife	50	44 (17.5)	6 (19.3)	
Asturias	102	92 (36.5)	10 (32.3)	0.894
Age (years)				
<=60	67	61 (24.2)	1 (3.2)	
61-68	81	70 (27.8)	11 (35.5)	
69-73	65	60 (23.8)	5 (16.1)	
>=74	75	61 (24.2)	14 (45.2)	0.010
Educational level				
Less than PS	133	112 (48.9)	21 (72.4)	
Incomplete HS	95	90 (39.3)	5 (17.3)	
Complete HS or higher	29	27 (11.8)	2 (6.9)	
Other	1	--	1 (3.4)	0.007
Unknown	25	23	2	
Tobacco				
Never	47	20 (8.4)	27 (87.1)	
Ex smoker	99	98 (40.8)	1 (3.2)	
Current	125	122 (50.8)	3 (9.7)	<0.001
Unknown	12	12	0	
BMI				
<24.9	111	104 (59.1)	7 (46.7)	
>25	80	72 (40.9)	8 (53.3)	0.349
Unknown	92	76	16	
T				
T2	151	137 (54.4)	14 (45.2)	
T3	74	65 (25.8)	9 (29.0)	
T4	58	50 (19.8)	8 (25.8)	0.598
G				
G2	26	25 (9.9)	1 (3.2)	
G3	257	227 (90.1)	30 (96.8)	0.331
N				
N0	167	148 (58.7)	19 (61.3)	
N1	60	54 (21.4)	6 (19.4)	
N2	1	1 (0.4)	0	
Nx	55	49 (19.4)	6 (19.4)	0.976
M				
M0	235	205 (81.4)	30 (96.8)	
M1	25	24 (9.5)	1 (3.2)	
Mx	23	23 (9.1)	--	0.099
Tumour appearance				
Papilar	66	57 (26.9)	9 (30.0)	
Solid	144	126 (59.4)	18 (60.0)	
Mixed	32	29 (13.7)	3 (10.0)	0.851
Unknown	41	40	1	
Tumour growth				
Sesil	145	129 (88.4)	16 (94.1)	
Pediculate	18	17 (11.6)	1 (5.9)	
Unknown	120	106	14	0.696
Multiplicity				
1 tm	189	169 (75.1)	20 (69.0)	
>1 tm	65	56 (24.9)	9 (31.0)	
Unknown	29	27	2	0.625
Size				
<= 3 cm	76	69 (51.9)	7 (41.2)	
> 3 cm	74	64 (48.1)	10 (58.8)	0.566
Unknown	133	119	14	
Site				
Others	98	84 (34.1)	14 (46.7)	
Trigone	32	30 (12.2)	2 (6.6)	
> 1 site	146	132 (53.7)	14 (46.7)	0.344
Unknown	7	6	1	
Treatment				
TUR alone+/-CT or BCG	106	90 (35.7)	16 (51.6)	
Cistectomy+/- CT or Rx	133	122 (48.4)	11 (35.5)	
Radiotherapy+/-CT	44	40 (15.9)	4 (12.9)	0.233

PS: Primary school; HS: High school; CT: intravenous chemotherapy

Table 3. Risk of recurrence as first event among superficial tumours according to sex.

Analysis adjusted for potential prognostic factors

	p value	HR (95%CI)
Sex (women vs men)	0.070	1.48 (0.97-2.28)
Sex (women vs men)	0.013	1.74 (1.12-2.70)
TG (TaGI ref.)	0.068	
TaGII		1.61 (1.08-2.39)
T1GII		1.06 (0.33-3.42)
TaGIII		1.86 (1.10-3.16)
T1GIII		1.80 (1.03-3.12)
Tis		5.02 (1.19-21.26)
NBPM		--
Treatment (TUR alone ref.)	0.001	
TUR+BCG		0.56 (0.37-0.84)
TUR+CTendo		0.56 (0.35-0.89)
TUR+CTendo+BCG		1.66 (0.91-3.03)
Others		0.29 (0.07-1.21)
Multiplicity (1tm ref.)	<0.001	2.24 (1.59-3.15)
Age	0.009	0.98 (0.97-0.99)

TUR: Transurethral Resection; CTendo: endovesical chemotherapy; BCG: Bacillus Calmette Guerin

Table 4. Risk of progression as first event among superficial tumour according to sex.

Analysis adjusted for potential prognostic factors

	p value	HR (95%CI)
Sex (women vs men)	0.051	1.50 (0.99-2.25)
Sex (women vs men)	0.065	1.60 (0.97-2.56)
Site(others ref.)	<0.001	
Trigon		0.99 (0.47-2.07)
> 1 site		2.16 (1.47-3.17)
Nuclear degree (well dif. ref.)	0.055	
Moderate (G2)		1.33 (0.86-2.07)
Poor (G3)		1.03 (0.59-1.70)
NBPM		2.26 (1.20-4.27)
BMI (<24.9 ref.)	0.045	1.45 (1.01-2.08)

BMI: Body Mass Index

Table 5. Risk of death among invasive tumour according to sex.

Analysis adjusted for potential prognostic factors

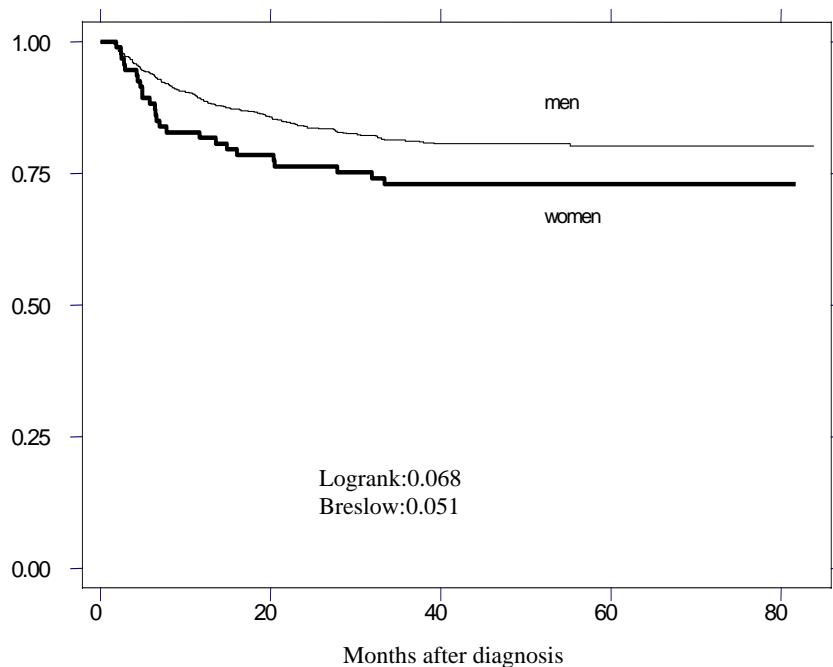
	p value	HR (95%CI)
Sex (women vs men)	0.491	0.80 (0.42-1.52)
Sex (women vs men)	0.944	0.98 (0.49-1.95)
Area (Barcelona ref.)	0.005	
Valles		1.30 (0.66-2.55)
Alicante		0.23 (0.08-0.68)
Tenerife		0.48 (0.21-1.12)
Asturias		1.01 (0.63-1.94)
Tm appearance (papillary ref.)	0.009	
Solid		2.03 (1.15-3.57)
Mixed		2.90 (1.41-5.97)
T (T2 ref.)	<0.001	
T3		2.79 (1.58-4.92)
T4		3.96 (2.27-6.93)
M (M0 ref.)	<0.001	
M1		4.43 (2.21-8.91)
Mx		1.80 (0.78-4.15)
N (N0 ref.)	0.096	
N1		1.96 (1.12-3.43)
N2		0 (0-)
Nx		1.06 (0.53-2.09)
Treatment (TUR alone+/-CT or BCG ref.)	0.002	
Cistectomy+/-CT or Rx		0.41 (0.25-0.67)
Radiotherapy+/- CT		0.55 (0.27-1.12)

T,N,M : TNM system (tumour, lymph node, metastasis)

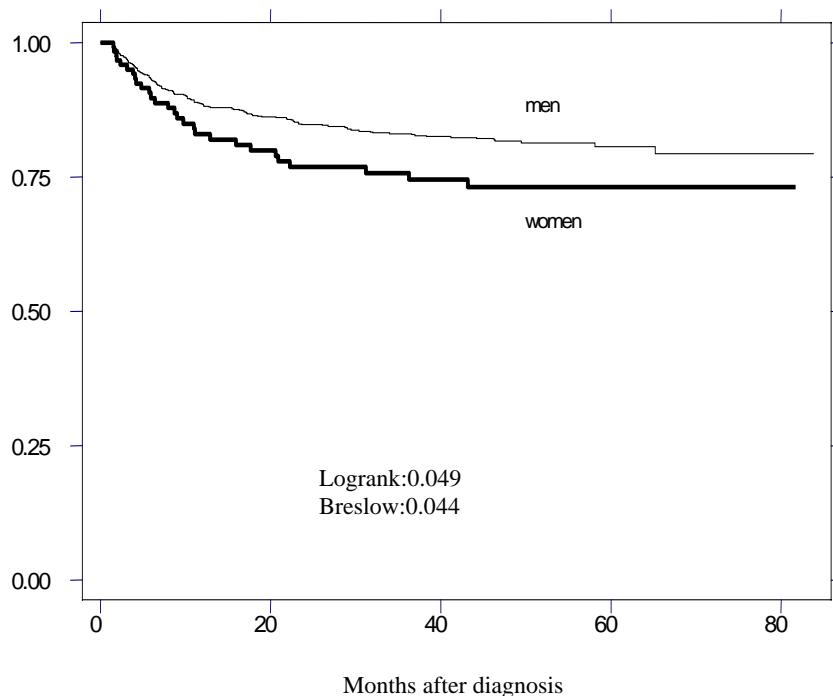
TUR: Transurethral Resection; CT: intravenous chemotherapy; BCG: Bacillus Calmette Guerin

Figure 1. Kaplan-Meier curves for patients with bladder cancer according to sex

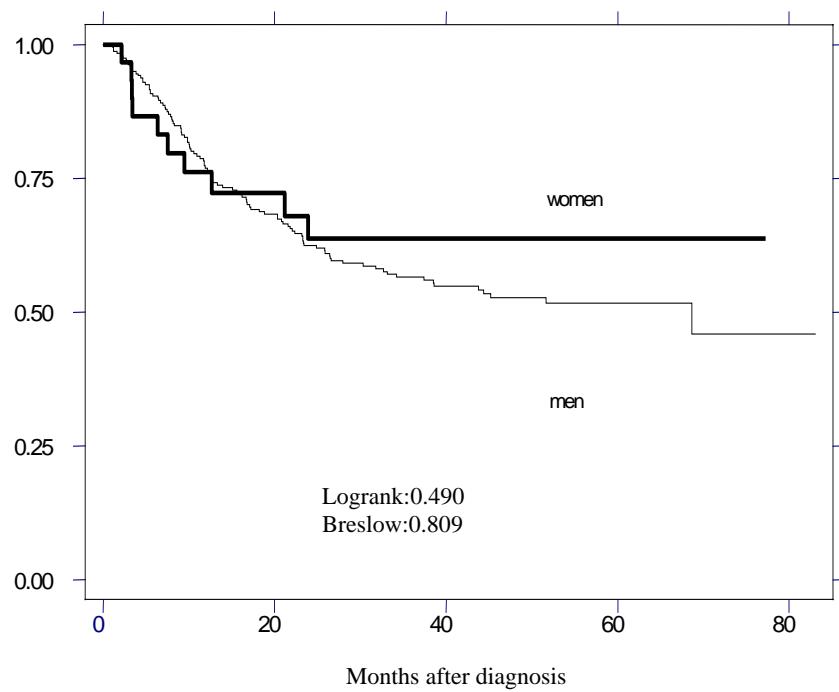
A Time to first recurrence



B Time to first progression



C Time to death



Supplementary Table 1. Number, time median (months), logrank and breslow test and risk of superficial tumour first recurrence for each potential prognostic factor by sex (N=812)^a

Prognostic factor	Men				Women			
	n(%)	Logrank/breslow	time median	HR (95%CI)	n(%)	Logrank/breslow	time median	HR (95%CI)
Total	134 (18.7)		9.97		26 (27.1)		6.45	
Area		0.014/0.012				0.866/0.853		
Barcelona	32 (23.9)		6.80	1	6 (23.1)		10.01	1
Valles	31 (23.1)		8.80	1.54 (0.94-2.52)	5 (19.2)		4.23	0.81 (0.25-2.64)
Alicante	7 (5.2)		11.33	0.57 (0.25-1.30)	1 (3.9)		11.67	0.38 (0.05-3.13)
Tenerife	15 (11.2)		20.09	0.58 (0.31-1.09)	3 (11.5)		4.70	1.23 (0.31-4.92)
Asturias	49 (36.6)		11.82	1.01 (0.65-1.56)	11 (42.3)		6.47	0.96 (0.35-2.65)
Age (years)		0.148/0.135				0.121/0.093		
<=60	45 (33.6)		10.83	1	5 (19.2)		4.93	1
61-68	29 (21.6)		13.00	0.64 (0.40-1.02)	8 (30.8)		5.40	2.62 (0.86-8.01)
69-73	35 (26.1)		7.38	1.00 (0.64-1.56)	5 (19.2)		6.93	0.80 (0.23-2.76)
>=74	25 (18.7)		9.02	0.71 (0.44-1.16)	8 (30.8)		6.38	1.25 (0.40-3.92)
Age (continuous)								
mean (sd)	64.0 (sd=10.4)			0.99 (0.98-1.01)	66.2 (sd=12.0)			0.99 (0.96-1.03)
Educational level		0.174/0.177				0.387/0.389		
Less than PS	42 (35.6)		8.28	1	10 (43.5)		6.93	1
Incomplete HS	58 (49.1)		8.42	1.54 (1.03-2.30)	11 (47.8)		4.90	1.65 (0.68-3.99)
Complete HS or higher	16 (13.6)		14.78	1.09 (0.61-1.94)	2 (8.7)		3.68	0.74 (0.16-3.44)
Other	2 (1.7)		11.13	1.15 (0.28-4.76)	0		--	--
Tobacco		0.086/0.091				0.707/0.802		
Never	13 (10.2)		7.12	1	20 (76.9)		6.38	1
Exsmoker	50 (39.4)		11.12	0.74 (0.40-1.37)	2 (7.7)		14.22	1.84 (0.43-7.92)
Current	64 (50.4)		10.18	1.12 (0.62-2.04)	4 (15.4)		8.30	1.01 (0.35-2.98)
Body mass index		0.032/0.039				0.766/0.901		
<24.9	52 (48.6)		8.28	1	11 (55.0)		4.93	1
>25	55 (51.4)		13	1.51 (1.03-2.21)	9 (45.0)		11.67	1.14 (0.47-2.76)
BMI (continuous)								
mean (sd)	25.2 (3.3)			1.03 (0.97-1.10)	24.5 (4.0)			1.00 (0.91-1.11)
TG experts		<0.001/<0.001				0.257/0.308		
TaGI	42 (31.3)		18.05	1	10 (38.5)		6.66	1
TaGII	47 (35.1)		6.54	1.38 (0.91-2.09)	9 (34.6)		4.93	1.99 (0.81-4.90)
T1GII	3 (2.2)		19.17	1.12 (0.35-3.62)	1 (3.8)		--	--
TaGIII	19 (14.2)		9.02	1.77 (1.03-3.04)	4 (15.4)		11.91	2.32 (0.73-7.39)
T1GIII	21 (15.7)		8.02	1.62 (0.96-2.73)	2 (7.7)		7.04	0.77 (0.17-3.53)
Tis	2 (1.5)		2.13	9.88 (2.39-40.88)	0		--	--
NBPM	0		--	--	0		--	--
T		0.001/<0.001				0.529/0.567		
Ta	108 (80.6)		10.83	1	23 (88.5)		6.45	1
T1	24 (17.9)		8.34	1.30 (0.84-2.03)	3 (11.5)		7.04	0.50 (0.12-2.10)
Tis	2 (1.5)		2.13	8.41 (2.07-34.12)	0		--	--

G		0.005/0.002					0.300/0.310		
G1	42 (31.3)		18.05	1	10 (38.5)			6.66	1
G2	51 (38.1)		6.54	1.38 (0.92-2.09)	10 (38.5)			4.93	1.78 (0.72-4.38)
G3	41 (30.6)		8.42	1.71 (1.11-2.64)	6 (23.0)			9.73	1.31 (0.48-3.60)
Benign	0		--	--	0			--	--
Tumour appearance		0.990/0.981					0.665/0.594		
Papillary	104 (88.9)		8.80	1	20 (87.0)			6.55	1
Solid	8 (6.8)		3.25	1.01 (0.49-2.08)	2 (8.7)			7.04	1.87 (0.44-8.04)
Mixed	5 (4.3)		10.40	1.07 (0.43-2.61)	1 (4.3)			4.35	1.43 (0.19-10.69)
Tumour growth		0.138/0.136					0.519/0.454		
Sessile	53 (63.9)		11.28	1	9 (50.0)			5.73	1
Pediculated	30 (36.1)		13.57	0.71 (0.46-1.12)	9 (50.0)			6.45	0.73 (0.28-1.90)
Multiplicity		<0.001/<0.001					0.020/0.025		
1 tumour	73 (58.4)		11.83	1	13 (50.0)			6.13	1
> 1 tumour	52 (41.6)		8.41	2.07 (1.45-2.96)	13 (50.0)			6.55	2.47 (1.13-5.41)
Tumour size		0.122/0.120					0.416/0.332		
<=3 cm	70 (52.2)		10.40	1	13 (50)			6.50	1
>3cm	25 (18.7)		11.82	1.61 (1.02-2.54)	5 (19.2)			5.82	1.84 (0.65-5.22)
missing	39 (29.1)		8.02	1.11 (0.75-1.64)	8 (30.8)			6.24	1.57 (0.64-3.85)
Tumour site		<0.001/<0.001					0.145/0.149		
Others	62 (47.7)		12.03	1	12 (46.2)			6.93	1
Trigone	11 (8.5)		12.29	0.93 (0.48-1.83)	1 (3.8)			5.82	0.66 (0.09-5.11)
> 1 site	57 (43.8)		7.67	2.09 (1.46-3.00)	13 (50.0)			6.38	2.05 (0.92-4.57)
Treatment		0.231/0.295					0.393/0.459		
TUR alone	62 (46.6)		9.97	1	10 (38.5)			4.35	1
TUR+BCG	38 (28.6)		8.95	0.76 (0.51-1.13)	6 (23.1)			7.17	0.90 (0.32-2.52)
TUR+CTendov	21 (15.8)		12.63	0.61 (0.37-1.00)	5 (19.2)			5.82	0.68 (0.23-2.03)
TUR+BCG+CTendov	9 (6.8)		20.23	1.20 (0.60-2.42)	4 (15.4)			10.66	2.23 (0.68-7.25)
Others	3 (2.2)		6.33	0.76 (0.24-2.43)	1 (3.8)			11.67	0.53 (0.07-4.17)

^aDeaths due to bladder cancer and tumor progressions were excluded from this analysis

Supplementary Table 2. Number, time median (months), logrank and breslow test and risk of superficial tumour first progression for each potential prognostic factor by sex (N=986)^a

Prognostic factor	Men				Women			
	n (%)	Logrank/breslow	time median	HR (95%CI)	n (%)	Logrank/breslow	time median	HR (95%CI)
Total	143 (16.6)		7.48		28 (22.6)		8.32	
Area		0.313/0.320				0.304/0.442		
Barcelona	27 (18.9)		5.95	1	4 (14.3)		7.45	1
Valles	26 (18.2)		6.30	1.48 (0.86-2.53)	3 (10.7)		6.42	0.74 (0.17-3.29)
Alicante	13 (9.1)		17.77	1.16 (0.60-2.25)	3 (10.7)		4.78	1.55 (0.35-6.95)
Tenerife	18 (12.6)		10.70	0.85 (0.46-1.56)	6 (21.4)		10.84	2.79 (0.79-9.89)
Asturias	59 (41.2)		7.22	1.34 (0.85-2.12)	12 (42.9)		9.86	1.60 (0.52-4.95)
Age (years)		0.100/0.117				0.020/0.053		
<=60	26 (18.2)		7.65	1	3 (10.7)		12.90	1
61-68	51 (35.6)		7.98	1.76 (1.09-2.83)	12 (42.8)		11.05	4.58 (1.29-16.27)
69-73	30 (21.0)		8.55	1.43 (0.84-2.42)	5 (17.9)		3.82	1.37 (0.33-5.73)
>=74	36 (25.2)		6.40	1.71 (1.03-2.82)	8 (28.6)		6.84	2.27 (0.60-8.56)
Age (continuous)				1.02 (1.00-1.03)	68.2(8.4)			1.02 (0.98-1.06)
mean (sd)	66.6(8.7)							
Educational level		0.932/0.974				0.414/0.389		
Less than PS	57 (45.6)		7.85	1	16 (64.0)		8.32	1
Incomplete HS	49 (39.2)		9.98	0.94 (0.64-1.38)	7 (28.0)		4.18	0.66 (0.27-1.61)
Complete HS or higher	17 (13.6)		3.87	0.84 (0.48-1.47)	2 (8.0)		24.56	0.44 (0.10-1.92)
Other	2 (1.6)		16.05	0.82 (0.20-3.35)	0		--	--
Tobacco		0.670/0.699				0.065/0.146		
Never	9 (6.7)		6.70	1	19 (73.1)		5.90	1
Exsmoker	66 (49.3)		6.77	1.36 (0.68-2.74)	5 (19.2)		15.93	2.62 (0.97-7.08)
Current	59 (44.0)		7.25	1.36 (0.68-2.75)	2 (7.7)		25.94	0.52 (0.12-2.24)
Body mass index		0.180/0.106				0.185/0.136		
<24.9	53 (52.5)		7.92	1	9 (42.9)		11.02	1
>25	48 (47.5)		7.09	1.31 (0.88-1.93)	12 (57.1)		6.16	1.78 (0.75-4.23)
BMI (continuous)					26 (4.9)			1.06 (0.98-1.15)
mean (sd)	25.1 (3.4)							
TG		0.040/0.042				0.288/0.205		
TaGI	49 (34.2)		7.58	1	7 (25.0)		17.65	1
TaGII	46 (32.2)		7.46	1.23 (0.82-1.86)	9 (32.1)		4.18	2.67 (0.99-7.18)
T1GII	3 (2.1)		12.17	1.00 (0.31-3.21)	0		--	--
TaGIII	11 (7.7)		6.70	0.96 (0.50-1.85)	4 (14.3)		11.32	2.85 (0.83-9.76)
T1GIII	20 (14.0)		3.94	1.41 (0.83-2.38)	4 (14.3)		8.75	2.04 (0.60-6.96)
Tis	2 (1.4)		4.87	6.73 (1.63-27.82)	0		--	--
NBPM	12 (8.4)		19.38	1.91 (1.01-3.61)	4 (14.3)		6.26	3.44 (1.01-11.76)
T		0.016/0.009				0.848/0.857		
Ta	118 (82.5)		8.48	1	24 (85.7)		8.32	1
T1	23 (16.1)		5.20	1.17 (0.75-1.83)	4 (14.3)		8.75	0.94 (0.33-2.70)
Tis	2 (1.4)		4.87	5.92 (1.46-24.01)	0		--	--

G		0.224/0.302			0.148/0.082		
G1	49 (34.3)		7.58	1	7 (25.0)	17.65	1
G2	49 (34.3)		7.98	1.22 (0.82-1.82)	9 (32.1)	4.18	2.42 (0.90-6.50)
G3	33 (23.0)		3.97	1.27 (0.81-1.98)	8 (28.6)	10.41	2.25 (0.82-6.22)
Benign	12 (8.4)		19.38	1.91 (1.01-3.61)	4 (14.3)	6.26	3.43 (1.00-11.74)
Tumour appearance		0.670/0.417			0.283/0.236		
Papillary	113 (87.6)		8.58	1	22 (88.0)	8.85	1
Solid	11 (8.5)		3.92	1.32 (0.71-2.46)	3 (12.0)	6.42	2.19 (0.65-7.33)
Mixed	5 (3.9)		3.30	1.03 (0.42-2.52)	0	--	--
Tumour growth		0.111/0.054			0.995/0.865		
Sessile	59 (61.5)		7.22	1	7 (38.9)	7.93	1
Pediculated	37 (38.5)		12.46	0.71 (0.47-1.09)	11 (61.1)	9.00	1.00 (0.39-2.57)
Multiplicity		0.006/0.003			0.048/0.063		
1 tumour	83 (62.9)		9.98	1	12 (48.0)	7.18	1
> 1 tumour	49 (37.1)		8.23	1.64 (1.15-2.35)	13 (52.0)	9.00	2.17 (0.99-4.75)
Tumour size		0.670/0.715			0.285/0.195		
<=3 cm	86 (60.1)		7.98	1	13 (46.4)	11.08	1
>3cm	21 (14.7)		7.85	1.12 (0.70-1.82)	6 (21.4)	4.91	2.04 (0.77-5.37)
missing	36 (25.2)		6.08	0.89 (0.60-1.31)	9 (32.2)	8.70	1.60 (0.68-3.74)
Tumour site		0.001/<0.001			0.081/0.098		
Others	68 (48.2)		8.20	1	11 (39.3)	6.42	1
Trigone	13 (9.2)		12.17	1.11 (0.61-2.02)	1 (3.6)	15.93	0.65 (0.08-5.07)
>1 site	60 (42.6)		5.03	1.93 (1.36-2.74)	16 (57.1)	8.85	2.19 (1.01-4.72)
Treatment		0.610/0.665			0.740/0.735		
TUR alone	59 (42.4)		8.27	1	9 (32.1)	4.18	1
TUR+BCG	34 (24.5)		3.85	0.77 (0.51-1.19)	8 (28.6)	7.18	1.18 (0.45-3.05)
TUR+CTendov	34 (24.5)		11.02	1.06 (0.69-1.62)	9 (32.1)	11.02	1.10 (0.44-2.77)
TUR+BCG+CTendov	9 (6.5)		5.20	1.26 (0.62-2.54)	2 (7.2)	7.45	1.14 (0.25-5.27)
Others	3 (2.1)		6.02	0.84 (0.26-2.70)	0	--	--

^aDeaths due to bladder cancer were excluded from this analysis

Supplementary Table 3. Number, time median (months), logrank and breslow test and risk of dying of patients with infiltrating tumours for each potential prognostic factor by sex

Prognostic factor	Men				Women			
	n(%)	Logrank/breslow	time median	HR (95%CI)	n(%)	Logrank/breslow	time median	HR (95%CI)
Total	107 (42.5)		11.81		10 (32.3)		6.93	
Area		0.261/0.263				0.378/0.447		
Barcelona	25 (23.4)		13.97	1	2 (20.0)		10.08	1
Valles	23 (21.5)		11.73	1.26 (0.71-2.22)	3 (30.0)		21.17	2.78 (0.46 -16.68)
Alicante	6 (5.6)		14.77	0.58 (0.24-1.40)	0		--	--
Tenerife	14 (13.1)		10.70	0.69 (0.36-1.32)	1 (10.0)		6.33	0.54 (0.05-5.97)
Asturias	39 (36.4)		10.17	1.06 (0.64-1.75)	4 (40.0)		3.37	1.62 (0.30-8.87)
Age (years)		0.002/0.004				<0.001/<0.001		
<60	19 (17.8)		14.67	1	1 (10.0)		2.13	1
61-68	27 (25.2)		10.27	1.63 (0.90-2.96)	2 (20.0)		5.43	1 (0--)
69-73	26 (24.3)		14.22	1.78 (0.97-3.24)	0		--	--
>=74	35 (32.7)		11.77	2.91 (1.64-5.14)	7 (70.0)		9.47	1 (0--)
Age (continuous)				1.04 (1.01-1.06)				1.02 (0.91-1.14)
mean (sd)	67.9 (sd=8.9)							
Educational level		0.940/0.800				0.756/0.721		
Less than PS	45 (48.4)		12.57	1	7 (77.8)		9.47	1
Incomplete HS	37 (39.8)		10.07	1.08 (0.70-1.67)	2 (22.2)		3.37	1.20 (0.25-5.80)
Complete HS or higher	11 (11.8)		9.37	1.05 (0.53-2.08)	0		--	--
Other	0		--	--	0		--	--
Tobacco		0.031/0.062				0.242/0.341		
Never	10 (9.9)		15.37	1	8 (80.0)		7.90	1
Exsmoker	47 (46.5)		12.57	0.90 (0.45-1.78)	1 (10.0)		7.53	5.26 (0.61-45.56)
Current	44 (43.6)		10.97	0.54 (0.27-1.08)	1 (10.0)		3.33	1.11 (0.14-8.92)
Body mass index		0.436/0.598				0.559/0.545		
<24.9	42 (56.0)		12.05	1	1 (33.3)		6.33	1
>25	33 (44.0)		12.95	1.20 (0.76-1.90)	2 (66.7)		4.83	2.02 (0.18-22.34)
BMI (continuous)								
mean (sd)	24.7 (3.0)			1.01 (0.93-1.10)	26.6 (7.3)			1.11 (0.80-1.55)
T		<0.001/<0.001				<0.001/0.001		
T2	41 (38.3)		10.13	1	3 (30.0)		21.17	1
T3	35 (32.7)		12.62	2.14 (1.36-3.38)	0		--	--
T4	31 (29.0)		11.77	2.97 (1.86-4.74)	7 (70.0)		3.40	10.84 (2.64-44.56)
G		0.962/0.983				0.599/0.601		
G2	11 (10.3)		12.57	1	0		--	1
G3	96 (89.7)		11.80	0.99 (0.53-1.84)	10 (100)		6.93	21.31 (--)
N		<0.001/<0.001				0.540/0.565		
N0	48 (44.9)		15.63	1	7 (70.0)		6.33	1
N1	35 (32.7)		11.33	3.17 (2.04-4.92)	2 (20.0)		7.38	1.29 (0.27-6.24)
Nx	24 (22.4)		10.93	2.02 (1.23-3.31)	1 (10.0)		7.53	0.36 (0.05-2.97)

		<0.001/<0.001			<0.001/<0.001				
M									
M0	75 (70.1)		15.82	1	9 (90.0)		7.53	1	
M1	18 (16.8)		6.95	4.81 (2.83-8.16)	1 (10.0)		2.13	1 (0--)	
Mx	14 (13.1)		10.38	2.60 (1.46-4.63)	0		--	--	
Tumour appearance		0.042/0.009				0.285/0.336			
Papillary	16 (18.6)		23.33	1	1 (10.0)		6.33	1	
Solid	57 (66.3)		10.70	2.00 (1.14-3.48)	7 (70.0)		7.53	3.47 (0.43-28.34)	
Mixed	13 (15.1)		13.33	1.94 (0.93-4.04)	2 (20.0)		12.28	6.05 (0.55-66.98)	
Tumour growth		0.928/0.677				0.710/0.710			
Sessile	52 (89.7)		13.97	1	3 (100)		6.33	1	
Pediculated	6 (10.3)		18.90	0.96 (0.41-2.25)	0		--	--	
Multiplicity		0.466/0.362				0.995/0.600			
1 tumour	70 (76.9)		11.73	1	6 (66.7)		4.87	1	
> 1 tumour	21 (23.1)		13.97	0.83 (0.51-1.36)	3 (33.3)		21.17	0.96 (0.24-3.85)	
Tumour size		0.039/0.043				0.211/0.174			
<=3 cm	23 (21.5)		15.37	1	1 (10.0)		12.63	1	
>3cm	26 (24.3)		10.62	1.58 (0.90-2.79)	2 (20.0)		13.00	1.92 (0.17-21.22)	
Unknown	58 (54.2)		10.78	1.88 (1.15-3.07)	7 (70.0)		6.33	4.55 (0.56-37.05)	
Tumour site		0.021/0.012				0.302/0.354			
Others	26 (25.5)		12.15	1	3 (33.3)		7.53	1	
Trigone	12 (11.8)		21.57	1.37 (0.68-2.77)	0		--	--	
> 1 site	64 (62.7)		10.33	1.88 (1.19-2.96)	6 (66.7)		4.87	2.26 (0.56-9.05)	
Treatment		0.157/0.079				0.015/0.025			
TUR alone+/-CT orBCG	41 (38..3)		8.20	1	9 (90.0)		7.53	1	
Cistectomy+/-CT or Rx	47 (43.9)		16.70	0.72 (0.47-1.09)	1 (10.0)		3.40	0.12 (0.02-0.96)	
Radiotherapy+/- CT	19 (17.8)		10.97	1.11 (0.65-1.92)	0		--	--	

IV. DISCUSSIÓ

4. DISCUSSIÓ

4.1 INCIDÈNCIA DEL CÀNCER DE BUFETA SEGONS EL SEXE

El càncer de bufeta és un càncer que predomina en els homes arreu del món, amb una raó home:dona de 3,3:1 (Ferlay J et al., 2004 "Globoacan 2002"). Als Estats Units, la raó es situa al voltant de 3:1 (Johansson SL et al., 1997), sent la incidència entre els nord-americans blancs 2 vegades més elevada que entre els negres i els hispànics (Silverman D et al., 1996). Al Nord d'Europa, la raó home:dona és similar a la dels Estats Units.

La diferència en la incidència del càncer de bufeta entre sexes augmenta en els països del sud d'Europa, amb una raó home:dona de 5:1 arribant a ser de 6-7:1 a Espanya (Borràs JM et al., 2000). En l'estudi EPICURO confirmem l'elevada raó home:dona sent molt similar entre les àrees geogràfiques participants.

Aquest resultat, justifica, en part, l'estudi.

Factors que contribueixen a la diferència d'incidència entre sexes:

Les raons de la diferència en la incidència del càncer de bufeta entre homes i dones i entre països poden ser tant per factors externs com endògens. El primer factor de risc extern que cal considerar és el tabac, ja que està ben establert que aquest és el factor de risc més important del càncer de bufeta i responsable d'un 50%-65% del càncer entre els homes i d'un 20-30% entre les dones (Vineis P et al., 1991; Kogevinas M et al., 2000; Zeegers MPA et al., 2000). El fet que l'hàbit de fumar en el nostre entorn sigui més prevalent entre els homes que entre les dones (31% fumadors a Espanya: 37,6% homes i 24,7% dones segons la "Encuesta Nacional de Salud del 2003" www.msc.es), explicaria part de la diferència en la incidència segons el sexe.

El segon grup de factors de risc de càncer de bufeta el formarien les exposicions ocupacionals que són factors de risc clarament establerts per a aquest càncer i de predomini masculí, encara que amb fraccions atribuïbles menors (4-24%) (Silverman DT et al., 1990; Mannetje A et al., 1999; Barone-Adesi F et al., 2005).

S'ha proposat que factors endògens tals com estructures anatòmiques, hàbits urinaris, concentració de l'orina, factors hormonals i polimorfismes genètics que condicionen l'activitat d'enzims responsables de la metabolització dels carcinògens, poden també, tenir un paper en el desenvolupament del càncer de bufeta que pot ser diferent segons el sexe (Braver DJ et al., 1987.; Hartge P et al., 1990; Cantor KP et al., 1992; Horn EP et al., 1995). Les interaccions entre els factors de risc exògens i les alteracions genètiques que contribueixen a aquesta diferència entre sexes no han estat ben explorades en càncer de bufeta (Zhang ZF et al., 1997) .

4.2 CARACTÉRISTIQUES TUMORALS I DE PRESENTACIÓ DE LA MALALTIA SEGONS EL SEXE

S'ha comentat la diferència que hi pot haver en el risc de patir un càncer de bufeta entre homes i dones, però un cop iniciat el procés tumoral, la forma de presentació de la malaltia i les característiques clíniques i anatomo-patològiques dels tumors, poden també, ser diferents entre sexes, proporcionant informació sobre diferents vies de desenvolupament d'aquest càncer, i conseqüentment, condicionar el different pronòstic de la malaltia.

4.2.a. Característiques sociodemogràfiques

Tal i com ha estat descrit en d'altres estudis (Brauers A et al., 2000), en la nostra sèrie de casos, les dones eren lleugerament més grans que els homes en el moment del diagnòstic. Els homes, en general, tenen més mortalitat per causes concurrents (Micheli

A et al., 1998) i l'esperança de vida en les dones supera a la dels homes en el nostre medi (Anuari Estadístic de Catalunya, 1999). Aquest fet podria explicar que es diagnostiquin neoplàsies vesicals en dones de més edat.

Quant al lloc de procedència dels casos, Braver i col.laboradors (Braver DJ et al., 1987) descriuen una major incidència del càncer vesical en zones urbanes respecte zones rurals a causa, segurament, d'un diferent patró d'exposició ambiental, tot i que s'ha descrit en algun estudi, un augment de la incidència de càncer de bufeta entre els exposats a pesticides (Peláez S et al., 2004). L'estudi EPICURO va observar una associació entre el lloc de procedència dels casos i el sexe: els homes provenien majoritàriament, de zones més urbanes, mentre que les dones provenien de zones més agrícoles com pobles o granges (treball de suficiència investigadora: Puente D, 2000).

4.2.b. Característiques clíniques

Referent a la simptomatologia de presentació del tumor, l'hematúria és el síntoma més freqüent en els malalts amb càncer de bufeta (Mommsen S et al., 1983; Mungan N et al., 2000). S'ha descrit en la literatura, que l'hematúria, que és signe també d'infecció urinària, podria emascarar el càncer i comportar un retard en el seu diagnòstic. El fet que les infeccions urinàries siguin més comuns en dones, comportaria que fossin aquestes les més susceptibles de patir un retard en el diagnòstic del seu càncer (Romero JA et al., 1992) i conseqüentment, diagnosticar-se en estadis més avançats (Hickey D et al., 1988). No obstant això, aquesta hipòtesi no s'ha comprovat en la nostra sèrie: l'hematúria fou el síntoma de presentació més comú i amb una freqüència similar en els dos sexes i no es va observar un retard diagnòstic en dones, sinó tot el contrari, les dones amb tumors infiltrants tenien l'interval síntoma-diagnòstic més curt que els homes amb el mateix tipus de tumors.

La incontinència urinària, un altre síntoma de presentació de la malaltia, fou presentat més freqüentment en dones que en homes. El fet que la prevalença d'incontinència

urinària en la població general, s'incrementi amb l'edat (15% de les persones amb incontinència són majors de 65 anys (Rodés J et al., 1997)) i sigui més freqüent en dones (7-11% dels homes majors de 20 anys i 25-45% de les dones també majors de 20 anys (www.economiadelasalud.com)) dificulta la interpretació de la nostra troballa ja que no la podem relacionar estrictament amb el càncer de bufeta urinària, podria ser una conseqüència de l'edat de les dones del nostre estudi.

4.2.c. Característiques patològiques

Un 75% dels tumors de la nostra sèrie eren superficials (Ta/T1/Tis); percentatge similar al descrit en altres estudis (Dawson C et al., 1996; Baniel J, 1999; Brauers A et al., 2000). Els tumors d'histologia transicionals predominaven en la nostra sèrie com passa en altres països industrialitzats (Kantor AF et al., 1988; Johansson SL et al., 1997). Encara que la histologia transicional era la més freqüent tant en els tumors superficials com en els infiltrants en els homes i dones de la nostra sèrie, les dones presentaren tumors superficials amb histologies mixtes amb més freqüència que els homes.

El grau i la invasió tumoral són dos dels factors pronòstic més importants en el càncer de bufeta. S'ha descrit a la literatura que les dones podrien ser diagnosticades en estadis més avançats de la malaltia (Hickey D et al., 1988; Kiemeney LA et al., 1994; Fleshner NE et al., 1996; Hoke GP et al., 1999; Van der Poel HG et al., 1999; Mungan N et al., 2000) cosa que afavoriria un pitjor pronòstic (Micheli A et al., 1998). Tot i així, la nostra sèrie de casos no recolza aquestes primeres troballes, ni en les analisis dels primers 615 casos on varem observar una proporció de Ta més elevada en dones, ni en l'anàlisi posterior de tota la sèrie. Tampoc varem observar diferències entre sexes quant el grau d'atípia nuclear, tot i que s'ha descrit que els homes tenen tumors de grau més alt (Laor E et al., 1984; Romero JA et al., 1992). En l'anàlisi inicial de 615 casos, les dones presentaren tumors superficials i infiltrants múltiples (segons l'endoscòpia) més freqüentment que no pas els homes, tumors infiltrants de grandària

més gran i tumors superficials que afectaven a més d'una localització; característiques que alhora també han estat proposades com a factors pronòstics de recidiva i progressió (Mulders PF et al., 1994; Millan-Rodriguez F et al., 2000). Aquesta tendència s'observà també en analitzar tota la sèrie, tot i que només fou significativa per la darrera variable: la localització. Sembla doncs, que les dones tenen tumors vesicals lleugerament més agressius que els homes. Aquest resultat no és confirmat per la bibliografia publicada.

De forma similar al que he descrit abans sobre els factors que poden explicar la diferent incidència d'aquest tumor en homes i dones, factors ambientals i endògens poden condicionar que les característiques de tumors vesicals siguin diferents segons el sexe.

A continuació es descriuen amb més profunditat els factors ambientals i endògens que contribueixen al desenvolupament i caracterització dels tumors de bufeta en homes i en dones.

4.3 EXPOSICIONS AMBIENTALS I RISC DE CÀNCER DE BUFETA SEGONS EL SEXE

4.3.a. Tabac:

En alguns estudis sobre càncer de pulmó s'ha suggerit que les dones serien més susceptibles als carcinògens del tabac que els homes (Risch HA et al., 1993; Zang EA et al., 1996); i recentment, s'ha publicat un estudi sobre càncer de bufeta (Castelao JE et al., 2001) que senyala una major susceptibilitat als efectes del tabac en les dones davant la mateixa categoria d'exposició, presentant nivells d'adductes d'hemoglobina més elevats. També, en un estudi molt recent, M Karagas i col.laboradors observen una major susceptibilitat als efectes del tabac en les dones, bàsicament per un diferent efecte dels enzims que metabolitzen el tabac (glutatió-S-transferasa M1) (Karagas MR et al.,

2005). També, s'ha proposat que les amines aromàtiques del tabac, com a principal carcinogen vesical, estarien més activades en les dones (Yu MC et al., 2002).

El diferent risc de càncer de bufeta associat al tabac segons el sexe ha estat explorat en pocs estudis, majoritàriament, a causa del poc nombre de dones amb càncer de bufeta incloses en aquests.

Que el tabac incrementa el risc d'aquest tipus de càncer i que el risc augmenta d'acord amb la durada i la intensitat del tabac és un fet ben establert, tot i que com mostraren les dades de l'estudi agregat i de l'EPICURO, existeix un efecte "plateau" a les categories d'exposició més altes (Vineis P et al., 2000; Samanic C et al., 2005 "sotmès a publicació").

En l'anàlisi agregada, amb grandària de mostra suficient per estratificar les analisis segons el sexe, es va observar que el risc de càncer associat al tabac era similar entre homes i dones o, fins i tot, una mica més elevat en els homes. El terme interacció intensitat*durada*sexe, de la categoria més alta d'exposició ($>= 30$ cig/dia i $>= 40$ anys de durada) no fou estadísticament significatiu. Les corbes dosi-resposta també van mostrar efectes similars en els dos sexes. Els riscs no es van modificar en ajustar per ocupacions de risc.

Vàrem fer una metaanàlisi i vam presentar també les dades separades per Europa i Amèrica del Nord, pel fet que els estudis americans utilitzaren controls poblacionals i els europeus controls hospitalaris, majoritàriament. El risc global de la metaanàlisi fou consistent, tot i que es va observar una certa heterogeneïtat de resultats a causa, bàsicament, dels estudis amb grandària mostra petita.

Les dades, doncs, no donaven suport a la hipòtesis d'un increment de risc superior en les dones fumadores respecte els homes fumadors. Així, si la diferència en incidència fos exclusivament deguda al tabac, seria perquè els homes fumen més que les dones.

Aquesta analisi es va basar en diferents estudis representatius de diferents països i, per tant, és molt poc probable que la inclusió de nous estudis pogués fer variar els resultats.

El fet d'agregar tantes dades va fer que el poder de l'anàlisi fos suficient i que es verifiqués la presència de riscos similars en diferents poblacions.

Un estudi de Raitanen i col.laboradors (Raitanen MP et al., 1995), va observar que els no fumadors tenien una supervivència més llarga que els fumadors; per tant, el tabac, tot i ser un factor de risc per l'aparició d'aquest càncer, també podria tenir un efecte en el pronòstic de la malaltia.

4.3.b. Altres factors de risc:

Com s'ha comentat, altres factors de risc del càncer de bufeta també podrien tenir una influència en el seu desenvolupament, encara que no han estat analitzats en el present treball. Per exemple, la història ocupacional, s'associa a aquest càncer tant en homes com en dones (Colt JS et al., 2004). No obstant, existeixen exposicions amb un risc elevat de càncer de bufeta que són més prevalents en els homes, com treballadors de la indústria química i de la indústria del cautxú, pintors, treballadors de metall, mecànics, i conductors de vehicles de motor entre altres (Kogevinas et al., 2003). A l'estudiar els efectes de les exposicions ocupacionals en dones s'observa també un augment de risc de càncer de bufeta en dones exposades a determinades ocupacions, com per exemple, la indústria tèxtil que s'ha descrit com a factor de risc de càncer de bufeta sobretot en dones, tot i que existeix molta variació en la bibliografia publicada (Maffi L et al., 1986; González CA et al., 1989; Nomura A et al., 1989). També s'ha descrit un augment de risc de càncer de bufeta en homes perruquers però no en dones perruqueres (Guberan E et al., 1985; Skov T et al., 1994; Czene K et al., 2003; Gaertner RR et al., 2004).

Altres exposicions no ocupacionals i amb una prevalença superior en dones que també augmenten el risc de càncer de bufeta són les infeccions urinàries (Dolin PJ et al., 1994) i la utilització de tints de cabells (Ohno Y et al., 1985; Gago-Dominguez M et al., 2001).

Existeixen altres factors de risc, que tot i tenir una prevalença possiblement similar en ambdós sexes, els afecten de forma diferent, com per exemple els edulcorants artificials que provoquen un augment de risc de càncer de bufeta en homes però amb efecte contrari en les dones (Miller AB, 1977) o els estudis que avaluen l'associació entre el risc de desenvolupar càncer de bufeta i els subproductes de la cloració d'aigua potable (trihalometans) que mostren un risc major en els homes respecte les dones davant un mateix nivell d'exposició, suggerint un efecte modificador del risc per part del sexe [Villanueva CM et al., 2004].

4.4 EXPOSICIONS ENDOGENES, FACTORS GENÈTICS I RISC DE CÀNCER DE BUFETA SEGONS EL SEXE

Cada cop més, les investigacions en recerca mèdica consideren més els factors endògens/genètics; per una part, permetrien identificar quins individus exposats a factors ambientals tindrien més susceptibilitat de desenvolupar càncer de bufeta (Ross RK et al., 1996) i per altra banda, ser factors de risc per ells mateixos. També es poden formular hipòtesis sobre el fet que alguns factors endògens estarien implicats en induir característiques diferents en els tumors de bufeta en homes i dones. Dins d'aquests hi hauria: factors anatòmics, hormonals i genètics. Per exemple, els homes tenen el múscul detrusor més gruixut que les dones, cosa que retarda l'extensió extravesical (Madeb R et al., 2004).

Les noves tècniques basades en biologia molecular, han permès detectar alteracions cromosòmiques i genètiques que es correlacionen amb els mecanismes carcinogenètics i de progressió del tumor vesical. Per exemple, les amines aromàtiques del tabac activades gràcies al citocrom P-450 (isoenzim CYP1A2) formen adductes de DNA (Kadlubar FF et al., 1995), un dels passos en el procés carcinogènic. Aquestes amines aromàtiques, però, poden ser detoxificades per l'enzim N-acetiltransferassa 2 (NAT2).

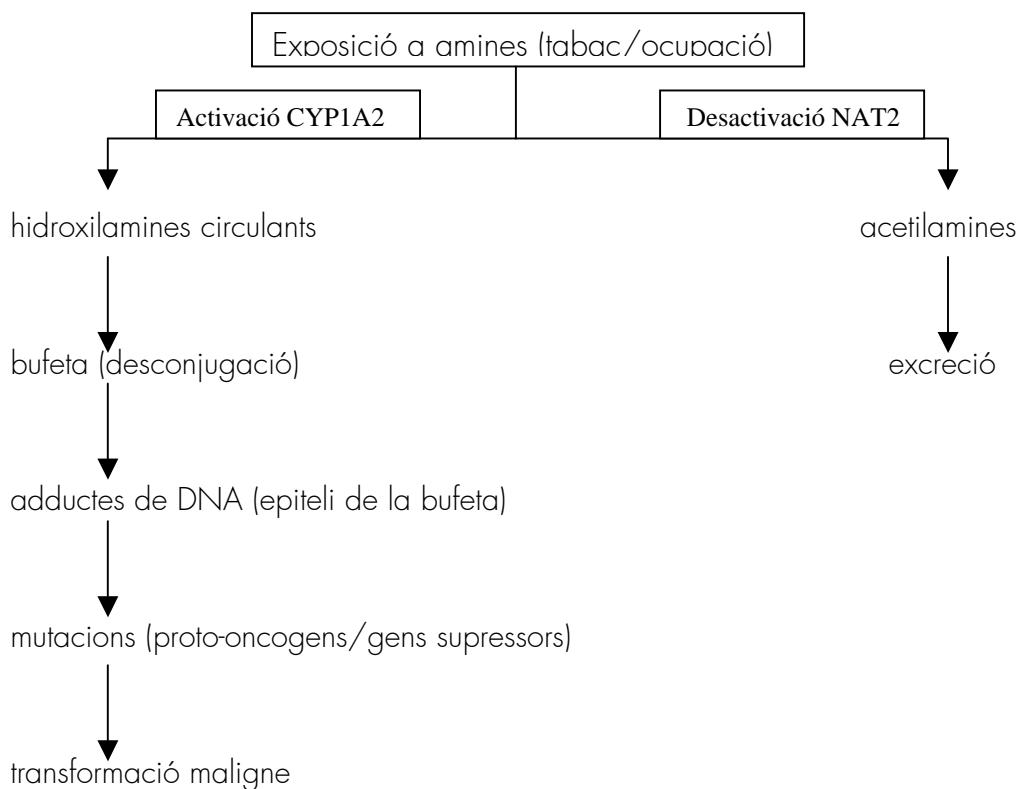
Variacions (polimorfismes) en els gens que codifiquen aquestsenzims poden modificar el risc de càncer de bufeta en els individus exposats a amines aromàtiques (Ross RK et al., 1996). Per exemple, s'ha observat que el genotip responsable d'acetilació lenta ($\text{NAT2}^*5\text{B}/^*6\text{A}$) és més freqüent en els pacients amb càncer de bufeta que en els controls i s'associa a un augment del risc d'aquest càncer (Schnakenberg E et al., 2000; García-Closas M et al., 2005; Gu J et al., 2005); però, en estratificar per sexes, s'ha vist que són els homes acetiladors lents els que tenen un augment de risc de desenvolupar càncer de bufeta, en particular, quan el genotip $\text{NAT2}^*5\text{B}/^*6\text{A}$ està combinat amb el genotip GSTM1 nul. Contràriament, la mateixa combinació resulta protectora en les dones (Schnakenberg E et al., 2000). Alguns estudis però, no van confirmar aquests resultats (García-Closas M et al., 2005) i d'altres, van trobar un augment de risc associat al genotip GSTM1 nul en les dones i no en els homes (Srivasta DS et al., 2004; Karagas MR et al., 2005).

Altres estudis moleculars, mostren que les mutacions en el p53 són freqüents en el càncer de bufeta (Zhang ZF et al., 1997). Entre els fumadors, a més, hi ha una major proporció de mutacions en el p53 (Zhang ZF et al., 1994; Zhang ZF et al., 1997). Segons Serth i col.laboradors, el gen supressor p53 tindria un paper no sols en el desenvolupament del càncer sinó també en el seu pronòstic (Serth J et al., 1995), sobretot quan està associat a p21 (Shariat SF et al., 2003). La proporció de tumors amb mutacions augmenta amb l'estadificació tumoral i grau [Moore LE et al., 2003]. No s'ha descrit però, que les mutacions del p53 estiguin associades amb l'edat i el sexe.

Però no només les mutacions o els polimorfismes genètics són responsables de les variacions entre sexes sinó que les hormones també juguen un paper important. Així, s'ha descrit que l'activitat delsenzims involucrats en el metabolisme de les substàncies del tabac estan regulats per hormones (Horn EP et al., 1995). Per exemple, les hormones femenines augmenten l'activitat de certs polimorfismes del gen promotor de la mieloperoxidasa implicada en l'oxidació de compostos del tabac, resultant protectors en

les dones (Meisel P, 2002), o altres estudis de laboratori han suggerit que els andrògens estimulen l'oncogènesi en el teixit de la bufeta i que els estrògens tenen un efecte oposat, resultant que les dones que han tingut fills tenen un risc inferior de càncer respecte les dones nulipares (Cantor KP et al., 1992).

Figura 6. Diagrama sobre com la influència dels factors de risc ambientals pot augmentar el risc de càncer de bufeta a l'interaccionar amb factors genètics (Ross RK et al., 1996)



4.5 TRACTAMENT I PRONOSTIC DEL CÀNCER DE BUFETA SEGONS EL SEXE

En aquest estudi vam observar que el tractament aplicat als tumors superficials era significativament diferent entre sexes. Després d'ajustar l'anàlisi pels factors pronòstic que determinen l'elecció de l'estratègia terapèutica per part de l'uròleg, les dones van rebre més tractament adjuvant a la RTU que no pas els homes. Aquesta troballa es va evidenciar en l'anàlisi dels primers 615 casos. En extendre l'anàlisi al global de casos de l'estudi ($n=1356$), es va observar el mateix patró, encara que de forma no significativa.

Com que l'anàlisi era ajustada per multiplicitat i multifocalitat (característiques tumorals més comunes en el sexe femení que en el masculí) es va descartar la hipòtesi que el "sobretractament" dels tumors vesicals superficials en les dones fos a causa de l'agressivitat del seu càncer, i va romandre la hipòtesi que aquest sobretractament era un biaix per part dels uròlegs a l'hora de tractar les dones amb càncer de bufeta, ja que aquesta malaltia és molt menys freqüent entre aquestes. Aquesta troballa, però, no es va poder contrastar amb la literatura; només es va identificar un estudi que assenyalava que les dones amb tumors infiltrants eren més candidates de rebre tractament combinat (Fleshner NE et al., 1996).

L'estudi va analitzar el diferent risc de recidivar i progressar dels tumors superficials i el risc de morir dels pacients amb tumors infiltrants segons el sexe.

Les anàlisis es van basar en un model compartmental (Tolley HD et al., 1993), el qual indica que a partir d'un tumor originari, la seva evolució pot seguir diferents vies: cap a recidiva, progressió, o mort del pacient com a primer sucés i no necessàriament la progressió ha de succeir després de la recidiva, ni la mort després de la progressió. Aquest model es basa en les observacions de l'evolució dels pacients inclosos en la

nostra sèrie i en les evidències publicades sobre les diferents vies moleculars d'evolució dels tumors superficials de bufeta (Knowles MA, 2001).

La recidiva a la mateixa o a altres zones de la bufeta és freqüent; de fet, s'estima que entre un 30-70% dels tumors superficials pateixen una recidiva als 5 anys, mentre que entre un 10 i un 30% d'aquests tumors progressen a un fenotip més agressiu (Dawson C et al., 1996). Poder determinar quins tumors seran susceptibles de recidivar o progressar és molt important per poder establir una teràpia apropiada. Està àmpliament descrit el valor pronòstic del grau d'invasivitat, grau d'atípia nuclear, multiplicitat, grandària i presència de carcinoma *in situ* (Jiménez Cruz JF et al., 1990; Krogh J et al., 1991; Boccafoschi MD et al., 1992; Mulders PF et al., 1994; Kurth KH et al., 1995; Millán-Rodríguez F et al., 2000; Bustos Catañón L et al., 2001). Tot i que aquests factors pronòstic clàssics són els més utilitzats en la pràctica clínica diària, no permeten predir amb precisió l'evolució dels pacients amb càncer de bufeta. Per això, cada cop hi ha més estudis que pretenen determinar els marcadors moleculars implicats en el pronòstic de la malaltia com, per exemple, proteïnes del cicle cel.lular (p21,p27,p53, ciclina D1 i Fas-Fasl), marcadors cel.lulars de proliferació (Ki-67 i NMP22), factors de creixement (EGF i els seus receptors, VEGF, TGF-a i productes de l'oncogen c-erbB-2) o delacions en el cromosoma 9 [García Figueredo I et al., 2002]. No obstant això, avui en dia, no es disposa de cap marcador molecular que pugui ser emprat en la pràctica clínica de manera fiable.

Respecte els tumors superficials, la mediana de temps de seguiment en els individus lliures de malaltia de la nostra sèrie de casos fou de 50 mesos (rang 30-84 mesos).

Un 20% de pacients van presentar una recidiva tumoral. Aquest tant per cent, però, és inferior a d'altres sèries descrites (Kondylis FI et al., 2000; Matsui Y et al., 2005), encara que algunes d'aquestes tenen un temps de seguiment més llarg (Kondylis FI et al., 2000). El 20% d'aquestes recidives van tenir lloc durant els 4 primers mesos.

El fet que vam definir la recidiva com l'aparició d'un nou tumor amb el mateix estadi i grau que el tumor primari i no com l'aparició d'un nou tumor superficial independentment del grau i estadi, pot explicar el fet de que les nostres troballes siguin diferents a les descrites anteriorment en d'altres estudis.

A l'estratificar l'anàlisi per sexes, un percentatge superior de dones (27%) que d'homes (19%) varen ser diagnosticades d'una recidiva tumoral. El temps fins a la recidiva també fou més curt en les dones que en els homes de la nostra sèrie en concordança amb el que altres estudis nacionals (Páez Borda A et al., 1995) i internacionals (Koch M et al., 1986; Raitanen MP et al., 1995) han descrit, tot i que algun estudi ha observat just el contrari (Laor E et al., 1984).

L'anàlisi bivariant va mostrar que l'educació, l'índex de massa corporal, el carcinoma in situ, el grau G3, la multiplicitat, la grandària tumoral i la localització estaven associats al risc de desenvolupar redicives en els homes. En les dones, però, solament la multiplicitat tumoral estava associada al risc que els seus tumors recidivessin, tot i que aquests resultats han de ser interpretats amb cura ja que el baix nombre de recidives en què estaven basades les analisis en dones limitava la potència estadística.

Després d'ajustar pels factors pronòstic identificats varem observar que les dones tenien un risc significativament superior de desenvolupar recidives. Aquesta troballa ha estat descrita per altres autors (Shinka T et al., 1997; Arrizabalaga Moreno M et al., 2001).

Tot i que l'anàlisi bivariant no va mostrar cap modalitat de tractament que previngués el risc de recidiva, en l'anàlisi multivariant sí que s'observà un risc protector en els tumors superficials tractats amb RTU+BCG o RTU+Quimoteràpia endovesical, cosa que confirma el que hi ha descrit en la literatura (Carroll P et al., 2001).

El percentatge de pacients amb tumors superficials que van desenvolupar una progressió tumoral com a primer succès fou de 17,5%. Aquest percentatge es troba en general dins del rang descrit en la literatura (Haukaas S et al., 1999; Andius P et al., 2004) tot i certes variacions (Leblanc B et al., 1999). Cal assenyalar, però, que s'acostuma a

definir la progressió com a pas a infiltrants i en el nostre estudi hem definit progressió com a tot augment de T o G ja sigui el pas de Ta a T1 o augment de grau (Leblanc B et al., 1999), i no necessàriament el pas a infiltrants. El 20% de les progressions van tenir lloc dins del primers 3 mesos.

A l'estatificar les analisis per sexes, els resultats mostraren que un 17% dels homes i un 23% de les dones varen desenvolupar directament progressions després del primer diagnòstic amb una mediana de temps fins a la progressió molt similar en els dos sexes tal i com s'ha descrit (Kurth KH et al., 1992). En l'anàlisi bivariant es va observar que l'edat, la presència de carcinoma in situ, la neoplàsia de baix potencial de malignitat, la multiplicitat i la localització estaven associades al risc de progressar en els homes. En canvi en les dones, el risc de progressar s'associava a edats joves (entre 61-68 anys), a les que tenien una neoplàsia de baix potencial de malignitat i a la multifocalitat.

Ajustant pels factors pronòstic, les dones van mostrar un risc lleugerament superior de progressar respecte als homes (Arrizabalaga Moreno M et al., 2001) (al límit de la significació estadística).

Tot i que les diferències entre sexes quant a recidives i progressions de tumors vesicals no estan gaire descrites en la literatura, sí que hi ha diversos estudis que han analitzat la different supervivència per aquest tumor entre homes i dones amb resultats molt controvertits. Alguns articles descriuen que les dones amb càncer de bufeta tenen una supervivència inferior a la dels homes (Silverman D et al., 1996; Micheli A et al., 1998; Berrino F et al., 1999; Mungan N et al., 2000) sobretot en dones amb nivell socioeconòmic baix (Shackley DC et al., 2005); altres estudis però, no troben diferències entre sexes pel que fa a la supervivència (Krogh J et al., 1991; Vicente J et al., 1991; Raitanen MP et al., 1995; Angulo Cuesta J et al., 1996; Timberg D et al., 1996; Bustos Catañón L et al., 2001) i, n'hi ha d'altres que troben una supervivència inferior en els homes (Laor E et al., 1984; Koch M et al., 1988). Hem observat, però, que els estudis que troben una supervivència pitjor en dones no ajusten els resultats per

factors pronòstic o només ho fan per estadificació tumoral. Ajustar els resultats pels factors pronòstic és necessari ja que la majoria de les característiques anatomo-patològiques dels tumors influeixen en el pronòstic de la malaltia..

El nostre estudi analitzà el risc de morir per càncer de bufeta solament dels malalts amb tumors infiltrants per tal de disposar d'un nombre adequat d'esdeveniments. En la nostra sèrie, la mediana de temps de seguiment dels individus lliures de malaltia amb tumors infiltrants fou de 50 mesos (rang 29- 77 mesos).

Un 41,3% de pacients moriren per càncer de bufeta. Per sexes, un 42,5 % dels homes i un 32,3% de les dones van morir. La supervivència als 5 anys fou de 51,6 % en els homes i de 63,8 % en les dones. Tot i que la supervivència fou major en les dones, el 50% d'aquestes van morir abans dels 7 mesos i en canvi la mediana de temps en els homes fou de 12 mesos. Hi ha estudis que van trobar una supervivència dels malalts amb tumors infiltrants als 5 anys inferior a la de la nostra sèrie (Koch M et al., 1988; Fernández Fernández A et al., 1997).

L'anàlisi bivariant va mostrar un augment de risc de morir amb l'edat, la T, la presència de ganglis envaïts, la metàstasi, el tumor papil.lar i la multilocalització entre els homes. Entre les dones només es va observar un augment significatiu amb el tumors T4 i, el tractament amb cistectomia resultà protector; però al igual que passa amb les analisis de recidiva i progressió, el nombre de dones que arriben a la mort és baix i no permet ser concloent en la interpretació dels resultats.

En ajustar l'anàlisi pels factors pronòstic no es va observar un augment de risc de les dones de morir respecte als homes, és més, tot i no ser significatiu, les corbes de Kaplan-Meier reflectien un risc de morir lleugerament inferior en les dones.

Les analisis sobre pronòstic presentades es van basar, com s'ha comentat abans, en un model compartimental. Aquesta estratègia és innovadora respecte a l'aplicada normalment per grups clínics que es basa en un model lineal de la malaltia, el qual

pressuposa que els esdeveniments tenen lloc d'una forma lineal, és a dir primer el tumor recidiva, després progressa i després esdevé la mort del pacient.

En analitzar el risc de recidivar i progressar segons el model lineal, els resultats que vam obtenir foren diferents. Els test de Logrank i Breslow i la regressió de Cox multivariant van mostrar una clara diferència estadísticament significativa, tant per recidiva com per progressió, tenint les dones un major risc. L'estimació del risc de mort és la mateixa tant pel model compartimental com pel lineal.

Així doncs, investigar els factors que actuen diferentment en homes i dones en el pronòstic de la malaltia és un dels nostres objectius futurs.

4. 6 LIMITACIONS DE L'ESTUDI

Entre els factors que poden limitar la interpretació dels resultats d'aquesta tesi cal esmentar el baix poder estadístic d'algunes sub-anàlisis, els derivats de la selecció dels subjectes d'estudi i de la qualitat de la informació analitzada. Es discutiran aquests apartats per cada un dels estudis que componen la tesi: EPICURO i agregat.

4.6.a. Estudi EPICURO

1) PODER ESTADÍSTIC

Aquest estudi analitzà una de les sèries més llargues sobre càncer de bufeta publicades fins ara i permet, doncs, que els resultats s'hagin pogut estratificar per subgrups tumorals i per sexes, encara que això, de vegades, hagi compromès el poder estadístic d'algunes anàlisis. Concretament, en analitzar el valor predictiu del sexe quant a recidives i progressions tumorals i mortalitat per càncer de bufeta, el nombre d'esdeveniments en les dones era baix.

2) SELECCIÓ DELS SUBJECTES DE L'ESTUDI

La possibilitat que hi hagi un biaix de selecció per part de l'hospital a l'hora d'incloure els homes i dones de l'estudi s'ha de tenir en compte, ja que podria ser que s'incloguessin més casos d'un dels dos sexes. En realitat, però, no es va observar un biaix de selecció en aquest sentit, ja que la identificació de casos existents a l'hospital i la seva inclusió estava relacionada; és a dir, els malalts eren inclosos conforme eren diagnosticats.

La possibilitat que alguns hospitals no fossin representatius de la seva zona , es va tenir en compte restringint l'anàlisi només a Astúries perquè incloïa tots els hospitals de la seva àrea, sent l'estudi de base poblacional. La raó home:dona a Astúries era la mateixa que en les altres regions, 6,7:1.

L'altre motiu de biaix de selecció és la no participació dels casos elegibles per a l'estudi, però de tots ells, només rebutjaren participar un 9% dels casos (9% dels homes i 8,8% de les dones), cosa que no afecta la validesa interna de l'estudi ni, conseqüentment, l'externa.

3) INFORMACIÓ ANALITZADA

La informació sobre antecedents patològics i simptomatologia es va recollir mitjançant una entrevista personal en la primera estada del malalt a l'hospital. Es pot descartar, pràcticament, que l'exhaustivitat i la validesa d'aquesta informació pugui estar afectada per un biaix d'observació per part de l'entrevistador, ja que l'entrevista fou realitzada per personal entrenat per a formular les preguntes sempre de la mateixa manera i recollir les dades en un qüestionari estructurat i informatitzat. La recollida d'informació clínica (diagnòstic i tractament) i anàtomopatològica es va fer retrospectivament revisant les històries clíiques. Tot i que a cada centre hi havia un investigador diferent i que això pot comportar un biaix, el fet que tots els centres utilitzessin el mateix qüestionari estructurat per recollir la informació minimitzava la possibilitat de mala classificació. El

percentatge d'ítems en blanc existent en ambdós gèneres fou molt similar. La informació sobre seguiment del malalt, es realitzava també revisant les històries clíniques mitjançant un qüestionari estructurat i es completava amb trucades telefòniques personalitzades.

L'existència d'un biaix de record no es pot descartar. És sabut que les dones poden informar de més símptomes i especificar més detalls sobre la seva malaltia, pel seu interès i coneixements més grans sobre la seva salut que no pas els homes (Micheli et al., 1998).

Algunes variables com el grau o l'estadificació han estat classificades diferentment al llarg del temps, i això, ha comportat que els hospitals utilitzessin criteris diferents a l'hora de definir-les; segurament no hi ha diferències entre sexes, però per ser analitzades han de ser homogènies i classificades de la mateixa manera. Per aquest motiu, la informació anatomopatològica sobre grau tumoral i estadificació va ser revisada per un panell d'anatomopatòlegs experts que va classificar els tumors segons la darrera classificació de la OMS-ISUP (Epstein JI et al., 1998). Altres variables que són definides diferentment segons el període, el lloc o l'uròleg, són la recidiva i la progressió. El fet que es pugui definir la recidiva com aparició d'un nou tumor superficial en la bufeta i no necessàriament del mateix grau i estadi, pot explicar que les nostres observacions no concordessin amb les descrites en la literatura, a part que, sovint, no s'especifica en els articles publicats com es defineix la variable. En aquest estudi vam definir progressió com l'aparició d'un nou tumor de més grau o invasivitat que el tumor originari, però els articles de grups clínics, solen definir progressió com el pas d'un tumor superficial a un d'infiltrant. Igualment, és poc probable que l'aplicació d'una o altra definició hagi estat diferent segons el sexe.

4.6.b. Estudi Agregat

1) PODER ESTADÍSTIC

El fet d'agregar diferents estudis va aportar una gran avantatge, ja que incrementava el poder estadístic i, en el nostre cas, la grandària de la mostra era suficientment elevada perquè els resultats fossin concloents. És improbable que els resultats es modifiquessin amb la introducció de més estudis que també avaluessin tabac i càncer vesical.

2) SELECCIÓ DELS SUBJECTES DE L'ESTUDI

Per a portar a terme l'anàlisi, només es van utilitzar casos incidents. Els casos en què l'interval entre el diagnòstic i l'entrevista era superior als dos anys van ser considerats prevalents i van ser exclosos. Els casos estaven aparellats per sexe, edat i àrea geogràfica als controls; però aquests controls eren hospitalaris en alguns centres, i poblacionals en altres, cosa que no els feia sempre comparables, ja que els controls hospitalaris poden tenir característiques diferents que els de la població general i en conseqüència afectar el resultat i la validesa de l'estudi. En part, per això els resultats es presentaren també separats segons àrea geogràfica, atès que els controls hospitalaris bàsicament eren d'estudis europeus, mentre que els estudis nord-americans utilitzaven controls poblacionals.

3) INFORMACIÓ ANALITZADA

L'estudi es centra en l'exposició al tabac. Es va recollir informació sobre l'estatus de fumador que es va classificar en no fumadors, exfumadors (almenys havien deixat de fumar un any abans de l'entrevista) i fumadors habituals. També es va quantificar els anys que havien fumat i el nombre de-cigarettes/dia. Malgrat tot, la informació sobre tabac no era completa per a tots els estudis ja que no es disposava d'informació sobre el tipus de tabac, sobre la utilització de filtre o sobre les pràctiques d'inalació. També

vam haver de limitar l'anàlisi als fumadors habituals ja que no es disposava d'informació de quant temps feia que els exfumadors havien deixat de fumar.

La prevalença d'aquest factor de risc és diferent segons l'àrea geogràfica i segons el centres i es van presentar els resultats separats per Estats Units i Europa. Així i tot, dins Europa també hi ha diferències entre països, com en el consum de tabac negre, que és més típic del sud d'Europa i més típic també del gènere masculí; i encara que el tabac negre és el tipus de tabac amb més risc de càncer de bufeta, no varem observar diferències quant al risc de patir càncer de bufeta entre països europeus. S'ha de tenir en compte, també, que la prevalença dels altres factors de risc associats al càncer de bufeta pot ser different segons el centre, malgrat tot, en ajustar l'anàlisi per ocupació (segon gran grup de risc de càncer de bufeta en importància) no es varen observar diferències estadísticament significatives. Altres exposicions ambientals i característiques genètiques no tingudes en compte en l'estudi, també podrien explicar les diferències entre malalts de països diferents que s'intentaren controlar ajustant les anàlisis per centre.

Per últim, no es pot obviar la limitació deguda a la complexitat de la metodologia emprada i el fet que quan s'utilitzen estudis que provenen de diferents països poden existir diferències en el disseny, tot i que es va utilitzar la mateixa codificació i classificació de les variables. Aquest fet el va evidenciar la metaanàlisi en identificar heterogeneïtat sobretot en els estudis petits. Per això, es va optar per presentar els resultats amb efectes fixos i aleatoris.

4.7 IMPLICACIONS CLÍNIQUES I EN SALUT PÚBLICA

Les troballes de l'estudi agregat indiquen que l'efecte del tabac és similar en ambdós sexes, però el fet que els homes han estat més fumadors fins a la data actual, explicaria en molta part la diferència en incidència del càncer de bufeta entre sexes. El fet que les

dones de les generacions més joves comencen a ser tant o més fumadores que els homes farà que, possiblement, la incidència del càncer de bufeta s'equipari entre sexes en un futur pròxim. Per tant, les campanyes sanitàries haurien d'anar encaminades a disminuir el consum de tabac en la nostra societat i, sobretot, frenar l'augment de consum en les dones. Se sap que el tabac és un factor de risc de diverses malalties i de càncers, com el de pulmó, però hi ha poca consciència en la societat que hi ha altres càncers, com el de bufeta, que també estan associats amb ser fumador.

No solament el tabac està implicat en el risc de desenvolupar aquest càncer, sinó que existeixen altres factors de risc a tenir en compte. Actualment, la investigació d'aquests tumors i d'altres es basa a trobar, junt als factors de risc ambientals, possibles marcadors genètics que ajudarien a entendre la patogènesi de la malaltia i establir mesures preventives abans que aquest es desenvolupi.

El fet d'haver observat diferències en el risc de recidivar i, possiblement de progressar, dels tumors entre homes i dones fa pensar que els determinants biològics de la malaltia poden ser diferents en ambdós sexes. La seva identificació podrira ser emprada, junt als factors pronòstic clàssics com el grau o l'estadificació, en la determinació del pronòstic de cada subgrup de pacients i prendre decisions pel que fa al tractament. En aquest cas, l'epidemiologia clínica pot proporcionar informació als uròlegs i oncòlegs per establir les bases d'un tractament adequat de la malaltia i evitar l'evolució del tumor i posterior mort del pacient.

4.8 PLANS FUTURS DE RECERCA:

4.8.a. La xarxa EPICUR

Amb l'objectiu de millorar el coneixement de les causes, prevenció, pronòstic i tractament d'aquest tumor, es va crear l'any 2003, la xarxa EPICUR-Red que actualment compte amb 60 investigadors (<http://epicur.imim.es>). Aquesta xarxa pretén reunir

esforços de grups d'investigació multidisciplinars per a conèixer millor el càncer de bufeta urinària. Participen en aquesta xarxa, grups de "Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA), Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Hospital General de Elche, Medplant Genetics/Progenika s.l.", les Facultats de Medicina i Ciències de la Universitat Autònoma de Barcelona i l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM) de Barcelona. L'estudi constitueix un exemple d'investigació multidisciplinari, tant per la diversitat d'especialitats a la qual pertanyen els investigadors de la xarxa, com pel tipus d'hipòtesis que es plantegen en la xarxa Temàtica de Grups.

El projecte científic de la xarxa té tres vessants: epidemiològica, clínica i molecular. Aquest enfocament genèric s'acompanya d'una sèrie **d'objectius específics** que inclouen: 1) Determinació del paper dels factors de risc del càncer de bufeta (productes derivats de la cloració de l'aigua, tints de cabell, exposicions ocupacionals, processos inflamatoris crònics i consum de fàrmacs); 2) Avaluació de marcadors d'exposició (micronuclis, adductes de DNA i FISH interfàsic); 3) Estudi de marcadors de susceptibilitat genètica (història familiar i personal de càncer, gènere, polimorfismes genètics, fragilitat cromosòmica i duplicacions segmentàries del genoma); 4) Identificació d'alteracions moleculars associades al càncer de bufeta i la seva utilitat com a marcadors pronòstic i en la determinació de la clonalitat dels tumors vesicals (Tp53, p21,p15,FGFR3, EGFR, pèrdues i guanys genètics, patrons d'exposició gènica, canvis en la metilació del DNA i micronuclis); 5) Anàlisis de la variabilitat i adequació del diagnòstic i tractament del càncer de bufeta a Espanya. De la mateixa manera, una finalitat de la xarxa és crear recursos (informació, banc de mostres i micromatrius de teixit) per establir col.laboracions amb altres grups de recerca interessats en l'estudi d'aquesta malaltia.

La base del treball de la xarxa prové de l'experiència d'un grup d'investigadors que en els últims anys ha estat cooperant en la creació, desenvolupament i execució d'un

projecte de col.laboració: Estudi Espanyol sobre els Factors Genètics, Mediambientals i Clínics implicats en el Càncer de Bufeta Urinària o estudi EPICURO. Aquest estudi neix el 1995 quan investigadors de l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica decideixen iniciar un projecte d'epidemiologia molecular en el qual reuneixen preguntes de caire epidemiològic, de salut pública, clíniques i moleculars rellevants del càncer de bufeta urinària. A aquest projecte se sumen inicialment investigadors de l'Hospital del Mar de Barcelona, de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona i l'Hospital Universitari d'Elx. Més tard, com a conseqüència de l'interès per l'estudi d'investigadors del "National Cancer Institute" dels Estats Units, el projecte EPICURO adquireix noves dimensions tant pel que fa a la grandària de la mostra, com pel seu disseny, ja que s'hi va incorporar un estudi cas-control. Per poder dur a terme aquest projecte s'hi van incorporar, addicionalment, el Centre Hospitalari de Manresa i l'Hospital de Sabadell de Catalunya; Hospitals de la Candelaria i Universitari de Canàries de Tenerife; i uns 10 hospitals d'Astúries que pràcticament inclouen tota la regió: Hospitales General Central, Covadonga y Monte Naranco, d'Oviedo; Hospital San Agustín" d'Avilés; Hospital de Cabueñes, Jove y Cruz Roja de Gijón; Hospital de Jarrio, Hospital Carmen y Severo Ochoa de Cangas de Narcea i Hospital de Alvarez Buylla de Mieres. Així, l'estudi EPICURO ha inclòs, entre 1997-2001, 1356 pacients diagnosticats "de novo" de càncer de bufeta i 1270 controls en 18 hospitals de 4 regions de l'estat espanyol (Astúries, Catalunya, Tenerife i Alacant).

L'equip que ha portat la coordinació global del projecte forma part de la Unitat d'Investigació en Respiratòria i Ambiental i, de la Unitat de Biologia Cel.lular i Molecular de l'IMIM (Barcelona), que realitza, a part de les activitats científiques, activitats d'integració i coordinació tals com: 1) Gestió de tota la informació generada per la xarxa (bases de dades) i distribució d'aquesta entre els nodes i col.laboracions externes; 2) Distribució del material biològic (DNA de leucòcits i limfòcits, sèrum, limfòcits i teixit) entre els nodes participants a la xarxa; 3) Implementació i manteniment

de la WEB de la xarxa; 4) Planificació i organització de reunions científiques i d'organització-coordinació; 5) Incorporació de nous nodes a la xarxa que complementen els interessos científics relacionats amb el càncer de bufeta; i 6) Establiment de noves col.laboracions nacionals, entre les quals es troba la xarxa INBIOMED, i internacionals. En relació a aquesta última, la xarxa EPICUR-Red forma part del "International Bladder Cancer Network" i el "International Bladder Cancer Consortium".

La xarxa pretén, a més a més, consolidar el grup d'investigadors que ha format part del projecte en la seva primera etapa de desenvolupament i generar una estructura que sigui suficientment flexible i operativa com per facilitar la incorporació futura d'altres equips d'investigadors que puguin estar interessats a utilitzar els recursos de la xarxa (material clínic, informació epidemiològica, material biològic, instruments de gestió i anàlisis de dades) i que de la mateixa manera puguin contribuir a la seva expansió.

La constitució de la xarxa permetrà, doncs, ampliar l'estudi de factors genètics i clínics en l'etiologia i pronòstic del bufeta en homes i dones.

4.8.b. "International Consortium of Case-Control Studies on Bladder Cancer"

Es tracta d'una nova iniciativa a nivell internacional amb els objectius de:

- 1) Crear un fòrum per a la discussió dels reptes clau en la comprensió de l'epidemiologia molecular del càncer de bufeta.
- 2) Proporcionar un mecanisme que permeti replicar de manera ràpida les associacions trobades prèviament.
- 3) Facilitar la "posta en comú" de dades comparables obtingudes en els diferents estudis sobre factors de risc ambientals i genètics per tal de superar el problema de la limitada potència que presenten els estudis individuals.
- 4) Considerar noves idees i iniciar nous esforços en l'estudi de càncer de bufeta gran escala.

Possibles àrees de col.laboració inclouen l'avaluació d'efectes complexos multigenètics, interaccions amb cigarretes i altres exposicions, avaluació dels efectes del gènere, avaluació de l'heterogeneïtat d'efectes genètics per subgrups tumorals i avaluar els factors pronòstic si es disposa d'informació sobre seguiment.

Els estudis que en formen part són tots aquells casos-controls amb un mínim de 100 casos i 100 controls amb DNA genòmic.

L'estudi EPICURO és un dels estudis fundadors. L'agregació de subjectes (casos i controls) i la genotipació homogènia dels seus casos permetrà aprofundir en l'estudi de les causes de les diferències en la incidència del càncer de bufeta segons el gènere.

V. CONCLUSIONS

5. CONCLUSIONS

Les conclusions del treball són les següents:

Resultants del primer estudi: "Gender-Related Differences in Clinical and Pathological Characteristics and Therapy of Bladder Cancer".

- 1) La raó homes:dones és 6-7:1, assenyalant la més gran incidència de càncer de bufeta dels homes respecte les dones.
- 2) El 75% dels tumors, tant en homes com en dones són superficials.
- 3) La histologia transicional és la més freqüent en ambdós sexes.
- 4) No hi ha diferències entre sexes quant al grau d'atípia nuclear.
- 5) Les dones presenten tumors múltiples més freqüentment que els homes.
- 6) Les dones presenten tumors superficials que afecten a més d'una localització més freqüentment que els homes.
- 7) Les dones presenten tumors infiltrants més grans que els homes.
- 8) Les dones són lleugerament més grans que els homes en el moment del diagnòstic.
- 9) L'hematúria és la forma de presentació més comuna en els dos sexes.
- 10) Les dones no pateixen un retard diagnòstic respecte als homes.
- 11) No existeixen diferències entre sexes quant als mètodes de diagnòstic aplicats.
- 12) Les dones amb tumors superficials són més susceptibles de rebre tractaments adjuvants a la RTU (són "sobretractades") que no pas els homes.

Resultants del segon estudi: "A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women".

- 13) El risc de càncer de bufeta associat al tabac augmenta amb la intensitat i la durada del consum existint un efecte "plateau" a les categories de més alta exposició.
- 14) El risc de patir càncer de bufeta davant la mateixa exposició a tabac és similar en ambdós sexes.
- 15) L'ocupació no modifica el risc de càncer de bufeta associat al tabac.

Quant als resultats preliminars de l'article: "Gender-related differences in the prognosis of bladder cancer" (en preparació).

- 16) El càncer de bufeta en les dones té més risc de fer recidives i el temps fins a les mateixes és més curt en comparació als homes.
- 17) El càncer de bufeta en les dones té més risc de desenvolupar progressions, encara que les diferències no són estadísticament significatives. El temps fins a la progressió és similar en ambdós sexes.
- 18) No hi ha diferències en el risc de morir per càncer de bufeta entre sexes, encara que el temps fins a la mort és més curt en les dones.

Conclusió global

Existeixen diferències entre sexes quant a la incidència i al pronòstic de càncer de bufeta i lleugeres diferències quant a les característiques anatomopatològiques dels tumors. Les diferències del càncer de bufeta entre sexes poden ser a causa d'una interrelació entre els factors de risc ambientals, característiques somàtiques i genètiques,

encara que el consum de tabac no sembla tenir un paper rellevant en aquesta interrelació.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

AJCC. Urinary bladder: AJCC Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997.

Algaba F. Neoplasias Malignas de la vejiga urinaria. En: Mostofi FK, Algaba F, Gaeta JF, Nijtral N, Mallo N, Zungri E, Eds científicos. Algaba F, Ed. Patología del cáncer urogenital. Actualizaciones urológicas. Barcelona: Pulso Ediciones sa; 1990. p.49-82.

Andius P, Holmang S. Bacillus Calmette-Guerin therapy in stage Ta/T1 bladder cancer: prognostic factors for time to recurrence and progression. *BJU Int* 2004;93 (7):980-4.

Angulo Cuesta J, Sánchez Chapado M, Domínguez P, López JL, Flores N, Pontes EJ, Grignon DJ, Montie JE. La predicción de pronóstico en pacientes con carcinoma de células transicionales de la vejiga urinaria. *Arch Esp Urol* 1996;49(4):374-84.

Anton-Culver H, Lee-Feldstein A, Taylor TH. The association of bladder cancer risk with ethnicity, gender, and smoking. *Ann Epidemiol* 1993;3(4):429-33.

Anuari Estadístic de Catalunya. Barcelona: Idescat Publicacions; 1999.

Arrizabalaga Moreno M, García González JL, Diez Rodríguez J, Pérez Garnelo MJ, Navarro Sebastián J, Castro Pita M, Muñoz Delgado B, Paniagua Andrés P. Evolución y pronóstico a medio y largo plazo de los tumores vesicales superficiales. *Acta Urol Esp* 2001;25(10):710-9.

Artacoz L. Desigualdades de género en salud en la agenda de salud pública. *Gac Sanit* 2004;18:1-2.

Baniel J. Bladder cancer in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10(6):399-404.

Barone-Adesi F, Richiardi L, Merletti F. Population attributable risk for occupational cancer in Italy. *Int J Occup Environ Health* 2005;11(1):23-31.

Berrino F, Capocaccia R, Estève J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Verdecchia A, Eds. Survival of Cancer Patients in Europe: the EUROCARE-2 Study. Lyon: IARC Scientific Publications; 1999.

Boccafoschi C, Robutti F, Montefiore F, Betta PG. A model to assess the risk of recurrences of superficial bladder carcinoma. A preliminary report based on 27 patients with a two-year follow-up. *Pathologica* 1992;84:269-73.

Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63(4):682-6.

Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169(1):90-5.

Borràs JM, de Sanjosé S. *Cancer. Supl Ann Med* 2000;83(1):37-42.

Bouffioux C, Denis L, Oosterlinck W, Viggiano G, Vergison G, Keuppens F, De Pauw M, Sylvester R, Cheuvart B. Adjuvant chemotherapy of recurrent superficial transitional cell carcinoma: results of a European organization for research on treatment of cancer randomized trial comparing intravesical instillation of thiotepa, doxorubicin and cisplatin. The European Organization for Research on Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Urol* 1992;148(2 Pt 1):297-301.

Brauers A, Jakse G. Epidemiology and biology of human urinary bladder cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126(10):575-83.

Braver DJ, Modan M, Chetrit A, Lusky A, Braf Z. Drinking, micturition habits, and urine concentration as potential risk factors in urinary bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987;78(3):437-40.

Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez-Abente G, Tzonou A, Chang-Claude J, Bolm-Audorff U, Jockel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T'Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000;86(2):289-94.

Burch JD, Rohan TE, Howe GR, Risch HA, Hill GB, Steele R, Miller AB. Risk of bladder cancer by source and type of tobacco exposure: a case-control study. *Int J Cancer* 1989;44(4):622-8.

Burns PB, Swanson GM. Risk of urinary bladder cancer among blacks and whites: the role of cigarette use and occupation. *Cancer Causes Control* 1991;2(6):371-9.

Busto Catañón L, Sánchez Merino JM, Picallo Sánchez JA, Gelabert Mas A. Estudio de factores pronósticos clínicos en el cáncer superficial de vejiga urinaria. Arch Esp Urol 2001;54(2):131-8.

Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M, Craun G. Drinking water source and chlorination byproducts. I. Risk of bladder cancer. Epidemiology 1998;9(1):21-8.

Cantor KP, Lynch CF, Johnson D. Bladder cancer, parity, and age at first birth. Cancer Causes Control 1992;31(1):57-62.

Carroll P, Raghavan D, Stein J, Zietman A. H0005 PM- The treatment of Bladder Cancer- Stage by Stage. En: 2001 AUA Annual Meeting Educational Book.

Castelao JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, Skipper PL, Tannenbaum SR, Chan KK, Watson MA, Bell DA, Coetzee GA, Ross RK, Yu MC. Carotenoids/vitamin C and smoking-related bladder cancer. Int J Cancer 2004;110(3):417-23.

Castelao JE, Yuan JM, Skipper PL, Tannenbaum SR, Gago-Dominguez M, Crowder JS, Ross RK, Yu MC. Gender- and smoking-related bladder cancer risk. J Natl Cancer Inst 2001;93(7):538-45.

Cohen SM, Johansson SL. Epidemiology and etiology of bladder cancer. Urol Clin North Am 1992;19(3):421-8.

Colt JS, Baris D, Stewart P, Schned AR, Heaney JA, Mott LA, Silverman D, Karagas M. Occupation and bladder cancer risk in a population-based case-control study in New Hampshire. Cancer Causes Control 2004;15(8):759-69.

Czene K, Tiikkaja S, Hemminki K. Cancer risks in hairdressers: assessment of carcinogenicity of hair dyes and gels. Int J Cancer 2003;105(1):108-12.

Dawson C, Whitfield H. ABC of Urology. Urological malignancy-II: Urothelial tumours. BMJ 1996;312(7038):1090-4.

Dolin PJ, Darby SC, Beral V. Paraplegia and squamous cell carcinoma of the bladder in young women: findings from a case-control study. Br J Cancer 1994;70(1):167-8.

Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309(6959):901-11.

Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 1998;22(12):1435-48.

Fair WR, Fuks ZY, Sher HI. Cancer of the bladder. En: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg S, Eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Freeman JS;1993. p. 1052-72.

Ferlay J, Parkin DM, Pisani P. *Globocan 1: Cancer Incidence and Mortality Worldwide*. Lyon: IARC Press;1998.

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. Lyon: IARC Press;2004.

Fernández Fernández A, Blanco Martín E, Angulo Castellanos MG, Gil Fabra J, Fernández Ruiz M, Otero Mauricio G. Supervivencia por cáncer de vejiga, estudio de 557 casos identificados en la Comunidad Autónoma de la Rioja entre 1975 y 1991. *Arch Esp Urol* 1997;50 (3):260-4.

Fernández Fernández A, García Escudero C, Fernández Ruiz M, Domínguez Benito P, Gil Fabra J, Otero Mauricio G. Influencia de la diferencia del sexo en la agresividad biológica del tumor urotelial vesical en su primer diagnóstico. *Acta Urol Esp* 1998;22 (1):34-6.

Fleshner NE, Herr HW, Stewart AK, Murphy GP, Mettlin C, Menck HR. The National Cancer Data Base report on bladder carcinoma. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1996;78(7):1505-13.

Fortuny J, Kogevinas M, Chang-Claude J, González CA, Hours M, Jockel KH, Bolm-Audorff U, Lynge E, t Manetje A, Porru S, Ranft U, Serra C, Tzonou A, Wahrendorf J, Boffetta P. Tobacco, occupation and non-transitional-cell carcinoma of the bladder: an international case-control study. *Int J Cancer* 1999;80(1):44-6.

Gaertner RR, Trpeski L, Johnson KC; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. A case-control study of occupational risk factors for bladder cancer in Canada. *Cancer Causes Control* 2004;15(10):1007-19.

Gago-Dominguez M, Castelao JE, Yuan JM, Yu MC, Ross RK. Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. *Int J Cancer* 2001;91(4):575-9.

García-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, Tardón A, Serra C, Carrato A, García-Closas R, Lloreta J, Castaño-Vinyals G, Yeager M, Welch R, Chanock S, Chatterjee N, Wacholder S, Samanic C, Torà M, Fernández F, Real FX, Rothman N. NAT2 slow acetylation and *GSTM1* null genotypes increase bladder cancer risk: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005;366(9486):649-59.

García Figueredo I, Pereda CM. Carcinoma superficial de vejiga, ¿se puede predecir su recurrencia?. *Oncología* 2002;25(9):391-9.

Gohji K, Nomi M, Okamoto M, Takenaka A, Hara I, Okada H, Arakawa S, Fujii A, Kamidono S. Conservative therapy for stage T1b, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 1999;53(2):308-13.

Gontero P, Casetta G, Zitella A, Ballario R, Pacchioni D, Magnani C, Muir GH, Tizzani A. Evaluation of P53 protein overexpression, Ki67 proliferative activity and mitotic index as markers of tumour recurrence in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2000;38(3):287-96.

González CA, López-Abente G, Errezola M, Castejón J, Estrada A, García-Milà M, Gili P, Huguet M, Serrat M, Soler F, Rodríguez C. Occupation, tobacco use, coffee, and bladder cancer in the county of Mataro (Spain). *Cancer* 1985;55(9):2031-4.

González CA, López-Abente G, Errezola M, Esclar A, Riboli E, Izarzugaza I, Nebot M. Occupation and Bladder Cancer in Spain: A Multi-Centre Case-Control Study. *Int J Epidemiol* 1989;18(3):569-77.

Gu J, Liang D, Wang Y, Lu C, Wu X. Effects of N-acetyl transferase 1 and 2 polymorphisms on bladder cancer risk in Caucasians. *Mutat Res* 2005;581(1-2):97-104.

Guberan E, Raymond L, Sweetnam PM. Increased risk for male bladder cancer among a cohort of male and female hairdressers from Geneva. *Int J Epidemiol* 1985;14(4):549-54.

Hartge P, Harvey EB, Linehan WM, Silverman DT, Sullivan JW, Hoover RN, Fraumeni JFJ. Unexplained Excess Risk of Bladder Cancer in Men. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(20):1636-40.

Haukaas S, Daehlin L, Maartmann-Moe H, Ulvik NM. The long-term outcome in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a single-institutional experience. *BJU Int* 1999;83(9):957-63.

Herr HW. Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. *Br J Urol* 1997;80(5):762-5.

Hickey D, Soloway MS. Does invasive bladder cancer differ between women and men? *Urology* 1988;32(3):183-5.

Hitchings AW, Kumar M, Jordan S, Nargund V, Martin J, Berney DM. Prediction of progression in pTa and pT1 bladder carcinomas with p53, p16 and pRb. *Br J Cancer* 2004;91(3):552-7.

Hoke GP, Stone BA, Klein L, Williams KN. The influence of gender on incidence and outcome of patients with bladder cancer in Harlem. *J Natl Med Assoc* 1999;91(3):144-8.

Hoover RN, Strasser PH. Artificial sweeteners and human bladder cancer. Preliminary results. *Lancet* 1980;1(8173):837-40.

Horn EP, Tucker MA, Lambert G, Silverman D, Zametkin D, Sinha R, Hartge T, Landi MT, Caporaso NE. A study of gender-based cytochrome P4501A2 variability: a possible mechanism for the male excess of bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4(5):529-33.

International Union Against Cancer. Sabin LH, Wittekind CH, Eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 5th ed. New-York: Wiley-Liss Publications; 1997.

Jiménez Cruz JF, Llopis Minguez B, Vera Donoso CD. Carcinoma vesical superficial primario. Factores pronósticos de recidiva. *Arch Esp Urol* 1990;43, supl.II:139-47.

Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin Surg Oncol* 1997;13(5):291-8.

Kadlubar FF, Badawi AF. Genetic susceptibility and carcinogen-DNA adduct formation in human urinary bladder carcinogenesis. *Toxicol Lett* 1995;82-83:627-32.

Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1988;48(13):3853-5.

Karagas MR, Park S, Warren A, Hamilton J, Nelson HH, Mott LA, Kelsey KT. Gender, smoking, glutathione-S-transferase variants and bladder cancer incidence: a population-based study. *Cancer Lett* 2005;219(1):63-9.

Kiemeney LA, Coebergh JW, Koper NP, Van der Heijden LH, Pauwels RP, Schapera RF, Verbeek AL. Bladder cancer incidence and survival in the south-eastern part of The Netherlands, 1975-1989. *Eur J Cancer* 1994;30A(8):1134-7.

King WD, Marrett LD. Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water (Ontario, Canada). *Cancer Causes Control* 1996;7(6):596-604.

Knowles MA. What we could do now: molecular pathology of bladder cancer. *J Clin Pathol:Mol Pathol* 2001;54:215-21.

Koch M, Hill GB, McPhee MS. Factors affecting recurrence rates in superficial bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1986;76(6):1025-9.

Koch M, McPhee MS, Gaedke H, Williams Y. Five year follow-up of patients with cancer of the bladder-the Northern Alberta experience. *Clin Invest Med* 1988;11(4):253-8.

Kogevinas M, 't Mannetje A, Cordier S, Ranft U, González CA, Vineis P, Chang-Claude J, Lynge E, Wahrendorf J, Tzonou A, Jockel KH, Serra C, Porru S, Hours M, Greiser E, Boffetta P. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control* 2003;14(10):907-14.

Kogevinas M, Trichopoulos D. Urinary bladder cancer. En: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, Eds. *Textbook of Cancer Epidemiology*. 1st ed. New York: Oxford University Press;2000. p. 446-66.

Koivusalo M, Hakulinen T, Vartiainen T, Pukkala E, Jaakkola JJ, Tuomisto J. Drinking water mutagenicity and urinary tract cancers: a population-based case-control study in Finland. Am J Epidemiol 1998;148(7):704-12.

Kondylis FI, Demirci S, Ladaga L, Kolm P, Schellhammer PF. Outcomes after intravesical bacillus Calmette-Guerin are not affected by substaging of high grade T1 transitional cell carcinoma. J Urol 2000;163(4):1120-3.

Krogh J, Kvist E, Rye B. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and post-operative recurrences. Br J Urol 1991;67(1):32-6.

Kurth KH, Denis L, Bouffioux Ch, Sylvester R, Debruyne FMJ, Pavone-Macaluso M, Oosterlinck W. Factors Affecting Recurrence and Progression in Superficial Bladder Tumours. Eur J Cancer 1995;31A(11):1840-6.

Kurth KH, Denis L, Ten Kate FJW, Sylvester R, De Pauw M, Bouffioux Ch, Debruyne FMJ, Pavone-Macaluso M, Oosterlinck W. Prognostic Factors in Superficial Bladder Tumors. Problems in Urology 1992;6(3):471-83.

Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Montie JE, Scardino P, Grossman HB, Stanisic TH, Smith JA Jr, Sullivan J, Sarosdy MF. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette- Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder. N Engl J Med 1991;325(17):1205-9.

Laor E, Schiffman Z, Reid RE, Tolia BM, Freed SZ. Sex-dependent variations in natural history of transitional cell carcinoma of bladder. Urology 1984;23(3):237-9.

Leblanc B, Duclos AJ, Benard F, Cote J, Valiquette L, Paquin JM, Manuffette F, Faucher R, Perreault JP. Long-term followup of initial Ta grade 1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1999;162(6):1946-50.

Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. Urol Oncol 2004;22(2):86-92.

Maffi L, Vineis P. Occupation and bladder cancer in females. Med Lav 1986;77(5):511-4.

Malats N, Bustos A, Nascimento CM, Fernández F, Rivas M, Puente D, Kogevinas M, Real FX. P53 as a prognostic marker for bladder cancer: a meta-analysis and review. Lancet Oncol 2005;6(9):678-86.

Mannetje A, Kogevinas M, Chang-Claude J, Cordier S, González CA, Hours M, Jockel KH, Bolm-Audorff U, Lynge E, Porru S, Donato F, Ranft U, Serra C, Tzonou A, Vineis P, Wahrendorf J, Boffetta P. Occupation and bladder cancer in European women. Cancer Causes Control 1999;10(3):209-17.

Matanoski GM. Bladder Cancer Epidemiology. Epidemiol Rev 1981;3:203-29.

Matsui Y, Utsunomiya N, Ichioka K, Ueda N, Yoshimura K, Terai A, Arai Y. Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Urology 2005;65(2):279-83.

Meisel P. Cancer, genes and gender. Carcinogenesis 2002;23(6):1087-8; author reply 1089.

Micheli A, Mariotto A, Giorgi Rossi A, Gatta G, Muti P. The Prognostic Role of Gender in Survival of Adult Cancer Patients. Eur J Cancer 1998;34(14):2271-8.

Millán-Rodríguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodríguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. J Urol 2000;163(1):73-8.

Miller AB. The Etiology of Bladder Cancer from the Epidemiological Viewpoint. Cancer Res 1977;37(8Pt2):2939-42.

Mommsen S, Aagaard J, Sell A. Presenting symptoms, treatment delay and survival in bladder cancer. Scand J Urol Nephrol 1983;17(2):163-7.

Moore LE, Smith AH, Eng C, DeVries S, Kalman D, Bhargava V, Chew K, Ferreccio C, Rey OA, Hopenhayn C, Biggs ML, Bates MN, Waldman FM. P53 alterations in bladder tumors from arsenic and tobacco exposed patients. Carcinogenesis 2003;24(11):1785-91.

Mulders PF, Meyden AP, Doesburg WH, Oosterhof GO, Debruyne FM. Prognostic factors in pTa-pT1 superficial bladder tumours treated with intravesical instillations. The Dutch South-Eastern Urological Collaborative Group. Br J Urol 1994;73(4):403-8.

Mungan N, Kiemeney L, Van Dick J, Van der Poel H, Witjes J. Gender differences in stage distribution of bladder cancer. *Urology* 2000;55(3):368-71.

Netter F. Riñones, Ureteres y Vejiga Urinaria. Ardsley, New York: CIBA-GEIGY;1993.

Nomura A, Kolonel LN, Yoshizawa CN. A Brief Original Contribution. Smoking, alcohol, occupation, and hair dye use in cancer of the lower urinary tract. *Am J Epidemiol* 1989;130(6):1159-63.

Ohno Y, Aoki K, Obata K, Morrison AS. Case-control study of urinary bladder cancer in metropolitan Nagoya. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;69:229-34.

Oosterlinck W. Guidelines on diagnosis and treatment of superficial bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol* 2004;56(1):65-72.

Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002;41(2):105-12.

Páez Borda A, De la Cal López MA, Llorente Abarca C, Acebal Lucía J, Herrero Payo A, Sánchez Sánchez E, Ruiz de la Rioja JC, Berenguer Sánchez A. Tratamiento expectante de los tumores vesicales superficiales: resultados preliminares. *Acta Urol Esp* 1995;19(4):288-93.

Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80(6):827-41.

Parkin DM, Whelan S, Ferlay J, Raymond L, Young J, Eds. *Cancer Incidence in Five Continents* vol.VII . Lyon: IARC Scientific Publications, no.143;1997.

Patard J, Moudouni S, Saint F, Rioux-Leclercq N, Manunta A, Guy L, Ballanger P, Lanson Y, Hajri M, Irani J, Guille F, Beurton D, Lobel B; Bernard Lobel and The members of the Groupe Necker. Tumor progression and survival in patients with T1G3 bladder tumors: multicentric retrospective study comparing 94 patients treated during 17 years. *Urology* 2001;58(4):551-6.

Peláez S, Hierro I, Ona S, Alonso L, Matilla A. Relación entre la exposición a pesticidas y el desarrollo de carcinoma urotelial vesical superficial de bajo grado. *Med Clin* 2004;123(15):571-4.

Piper JM, Matanoski GM, Tonascia J. Bladder cancer in young women. Am J Epidemiol 1986;123 (6):1033-42.

Puente D. Diferencias entre géneros en el cáncer de vejiga urinaria:datos sociodemográficos, clínicos y anatomo-patológicos. Treball de suficiència investigadora (tesina);2000.

Qureshi KN, Lunec J, Neal DE. Molecular biological changes in bladder cancer. Cancer Surv 1998;31:77-97.

Raitanen MP, Nieminen P and Tammela TL. Impact of tumour grade, stage, number and size, and smoking and sex, on survival in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. Br J Urol 1995;76(4):470-4.

Raitanen MP, Tammela TL. Impact of tumour grade, stage, number and size, smoking habits and sex on the recurrence rate and disease-free interval in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. Ann Chir Gynaecol 1995;84(1):37-41.

Risch HA, Howe GR, Jain M, Burch JD, Holowaty EJ, Miller AB. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. Am J Epidemiol 1993;138(5):281-93.

Rodés J, Guardia J. Medicina Interna. Barcelona: Masson;1997.

Romero JA, Alvarez-Vijande R, Gutiérrez R, Vendrell R, Gil-Vernet JM Jr., Carretero P. Invasive bladder cancer in women. Arch Esp Urol 1992;45(8):837-9.

Rosell R, Abad A, Monzo M, Molina F, Eds. Oncología Médica. Madrid: Ergón ediciones;1995.

Ross RK, Jones PA, Yu MC. Bladder cancer epidemiology and pathogenesis. Semin Oncol 1996;23(5):536-45.

Rubben H, Lutzeyer W, Fischer N, Deutz F, Lagrange W, Giani G. Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. J Urol 1988;139(2):283-5.

Ruiz Cerdá JL, Alfonso Gil R, Domenech Ferrando E, Pascual Bueno J, Vera Donoso CD, Martínez Jabaloyas J, Jiménez Cruz JF. Evolución temporal (1960-1990) de la mortalidad y la razón de masculinidad en España del cáncer vesical. Acta Urol Esp 1995;19 (3):196-202.

Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, Malats N, Rothman N, Real FX, Tardón A, García-Closas R, Serra C, Carrato A, Silverman D. Cigarette Smoking and Bladder Cancer Risk in Spain (sotmès a publicació).

Schnakenberg E, Lustig M, Breuer R, Werdin R, Hubotter R, Dreikorn K, Schloot W. Gender-specific effects of NAT2 and GSTM1 in bladder cancer. Clin Genet 2000;57(4):270-7.

Serretta V, Pavone C, Ingargiola GB, Daricello G, Allegro R, Pavone-Macaluso M. TUR and adjuvant intravesical chemotherapy in T1G3 bladder tumors:recurrence, progression and survival in 137 selected patients followed up to 20 years. Eur Urol 2004;45(6):730-5.

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(1):201-5.

Shackley DC, Clarke NW. Impact of socioeconomic status on bladder cancer outcome. Curr Opin Urol 2005;15:328-31.

Shariat SF, Kim J, Raptidis G, Ayala GE, Lerner SP. Association of p53 and p21 expression with clinical outcome in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. Urology 2003;61(6):1140-5.

Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. BJU Int 2001;93(4):485-90.

Shinka T, Matsumoto M, Ogura H, Hirano A, Ohkawa T. Recurrence of primary superficial bladder cancer treated with prophylactic intravesical Tokyo 172 bacillus Calmette-Guerin: a long-term follow-up. Int J Urol 1997;4(2):139-43.

Silverman DT, Levin LI, Hoover RN. Occupational risks of bladder cancer among white women in th United States. Am J Epidemiol 1990;132(3):453-61.

Silverman D, Morrison A, Devesa S. Bladder Cancer. En: Schottenfeld D and Fraumeni J, Eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York: Oxford University Press, Inc.;1996. p. 1156-79.

Skov T, Lynge E. Cancer risk and exposure to carcinogens in hairdressers. *Skin Pharmacol* 1994;7(1-2):94-100.

Srivasta DS, Kumar A, Mittal B, Mittal RD. Polymorphism of GSTM1 and GSTT1 genes in bladder cancer: a study from North India. *Arch Toxicol* 2004;78(8):430-4.

Thalman GN, Markwalder R, Shahin O, Burkhard FC, Hochreiter WW, Studer UE. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? *J Urol* 2004;172(1):70-5.

Timberg G, Rahu M, Gornoi K, Aareleid T, Baburin A. Bladder Cancer in Estonia, 1968-1992: Incidence, Mortality, Prevalence and Survival. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31:337-42.

Tolley HD, Manton KG, Bumgarner JR. Risk Factors Affecting Multiple-Disease Efficacy and Effectiveness of Interventions Programs. En: Springer Series in Statistics, *Statistics in the Health Sciences*, Dietz K, Gail M, Krickeberg K, Singer B, Eds. *Forecasting the Health of Elderly Populations*. New-York: Springer-Verlag, Inc.;1993.

Van der Meijden AP, Brausi M, Zambon V, Kirkels W, de Balincourt C, Sylvester R, Members of the EORTC Genito-Urinary Group. Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer genito-urinary group randomized phase III trial. *J Urol* 2001;166(2):476-81.

Van der Poel HG, Mungan NA, Witjes JA. Bladder cancer in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10(3):207-12.

Vicente J, Laguna MP, Duarte D, Algaba F, Chechile G. Carcinoma in situ as a prognostic factor for G3pT1 bladder tumours. *Br J Urol* 1991;68(4):380-2.

Villanueva CM, Cantor KP, Cordier S, Jaakkola JJ, King WD, Lynch CF, Porru S, Kogevinas M. Disinfection byproducts and bladder cancer: a pooled analysis. *Epidemiology* 2004;15(3):357-67.

Vineis P, Caporaso N. The analysis of restriction fragment lenght polymorphism in human cancer: a review from an epidemiological perspective. *Int J Cancer* 1991;47(1):26-30.

Vineis P, Esteve J, Hartge P, Hoover R, Silverman DT, Terracini B. Effects of timing and type of tobacco in cigarette-induced bladder cancer. *Cancer Res* 1988;48(13): 3849-52.

Vineis P, Esteve J, Terracini B. Bladder cancer and smoking in males: types of cigarettes, age at start, effect of stopping and interaction with occupation. *Int J Cancer* 1984;34(2):165-70.

Vineis P, Kogevinas M, Simonato L, Brennan P, Boffetta P. Levelling-off of the risk of lung and bladder cancer in heavy smokers: an analysis based on multicentric case-control studies and a metabolic interpretation. *Mutat Res* 2000;463:103-10.

Volkmer BG, Seidl-Schlick EM, Bach D, Romics I, Kleinschmidt K. Cyclophosphamide is contraindicated in patients with a history of transitional cell carcinoma. *Clin Rheumatol* 2005;24:319-23.

Wakai K, Takashi M, Okamura K, Yuba H, Suzuki K, Murase T, Obata K, Itoh H, Kato T, Kobayashi M, Sakata T, Otani T, Ohshima S, Ohno Y. Foods and nutrients in relation to bladder cancer risk: a case-control study in Aichi Prefecture, Central Japan. *Nutr Cancer* 2000;38(1):13-22.

Wizeman TM, Pardue ML, Eds. Institute of Medicine. Exploring the biological contributions to human health: Does sex matter? Washington, DC: National Academy Press; 2001.

Yu MC, Skipper PL, Tannenbaum SR, Chan KK, Ross RK. Arylamine exposures and bladder cancer risk. *Mutat Res* 2002;506-507:21-8.

Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(3-4):183-92.

Zeegers MP, Goldbohm RA, Van den Brandt PA. A prospective study on active and environmental tobacco smoking and bladder cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes Control* 2002;13(1):83-90.

Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, Van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000; 89(3):630-9.

Zhang ZF, Sarkis AS, Cordon-Cardo C, Dalbagni G, Melamed J, Aprikian A, Pollack D, Sheinfeld J, Herr HW, Fair WR, Reuter VE, Begg C. Tobacco smoking, occupation, and p53 nuclear overexpression in early stage bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(1):19-24.

Zhang ZF, Shu XM, Cordon-Cardo C, Orlow I, Lu ML, Millon TV, Cao PQ, Connolly-Jenks C, Dalbagni G, Lianes P, Lacombe L, Reuter VE, Scher H. Cigarette smoking and chromosome 9 alterations in bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(5):321-6.

Zieger K, Wolf H, Olsen PR, Hojgaard K. Long-term survival of patients with bladder tumours: the significance of risk factors. *Br J Urol* 1998;82(5):667-72.

Pàgines web

www.psicom.uson.mx/maestria/HTML/11-1-1.htm

www.diariomedico.com/edicion/noticia/0,2458,231461,00.html

www.urologiaaldia.com.ve

www.cancernews.com

www.msc.es

[www.uroweb.org \("guidelines"\)](http://www.uroweb.org)

www.economiadelasalud.com

ANNEX

ANNEX 1

Taula 3. Components del TNM

T: extensió del tumor primari

Tx: no es pot evaluar el tumor primari

T0: no existeixen signes de tumor primari

Ta: carcinoma papilar no invasiu

Tis: carcinoma in situ

T1: tumor que envaeix el teixit connectiu subepitelial

T2: tumor que envaeix múscul

 T2a: tumor que envaeix la capa muscular superficial (meitat interna)

 T2b: tumor que envaeix la capa muscular profunda (meitat externa)

T3: tumor que envaeix el teixit perivesical

 T3a: microscòpicament

 T3b: macroscòpicament (massa extravesical)

T4: tumor que envaeix alguna de les següents estructures: pròstata, úter, vagina, paret pèlvica o paret abdominal

 T4a: envaeix la pròstata, úter o vagina

 T4b: envaeix les parets pèlviques o abdominals

N: presència de metàstasi a ganglis limfàtics regionals

Nx: no es poden evaluar els ganglis limfàtics regionals

N0: no es demostren metàstasis ganglionars regionals

N1: metàstasi a un sol gangli limfàtic de diàmetre ≤ 2 cm

N2: metàstasi a un sol gangli limfàtic de diàmetres >2 cm i ≤ 5 cm; o en diversos ganglis limfàtics però cap d'ells > 5 cm

N3: metàstasi en un gangli limfàtic de diàmetre > 5 cm

M: presència de metàstasi a distància

Mx: no es pot evaluar la presència de metàstasi

MO: no existeix la presència de metàstasi

M1: metàstasi a distància

Estadificació (AJCC, 1997):

Estadi 0a:

T_a N₀ M₀

Estadi 0is:

T_{is} N₀ M₀

Estadi I:

T₁ N₀ M₀

Estadi II:

T_{2a} N₀ M₀

T_{2b} N₀ M₀

Estadi III:

T_{3a} N₀ M₀

T_{3b} N₀ M₀

T_{4a} N₀ M₀

Estadi IV:

T_{4b} N₀ M₀

Qualsevol T, més N₁ o N₂ o N₃, més M₀

Qualsevol T, més qualsevol N, més M₁

ANNEX 2

A continuació s'adjunten els formularis utilitzats per la recollida d'informació clínica i sobre seguiment de l'estudi EPICURO.

FACTORES BIOLÓGICOS, CLÍNICOS Y SOCIOECONÓMICOS ASOCIADOS CON LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE VEJIGA

Impreso de datos clínicos

Instrucciones generales para llenar el impreso

1. Los ítems para los que la información no conste se codificarán 8, 88 o 888 según el caso.
2. Cuando una fecha no conste, se codificará 88-88-88.
3. Siempre que se tengan comentarios sobre algún ítem, anotarlos en la última hoja del cuestionario.

DATOS BÁSICOS DEL PACIENTE

A/ Identificación del paciente

1. Nombre:	<input type="text"/>
2. Primer apellido:	<input type="text"/>
3. Segundo apellido:	<input type="text"/>
4. Sexo (1: hombre 2: mujer):	<input type="checkbox"/>
5. Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa) (si no consta 88/88/88):	<input type="text"/>
6. Número de historia clínica:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

B/ Identificación de la persona que completa este impresos

7. Nombre y Apellidos:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
8. Fecha de recogida de la información (dd/mm/aa):	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

C/ Datos del primer contacto con el hospital por el tumor urológico

9. Fecha del primer contacto (si no consta 88/88/88):	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
10. Fecha del ingreso 1ª RTU (si no consta 88/88/88)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
11. Fecha de alta posterior a RTU (si no consta 88/88/88)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

DATOS BÁSICOS CLINICO-PATOLÓGICOS

Proceso diagnóstico

D/ Análisis bioquímico en el momento del ingreso

(por favor, anotar las unidades cuando éstas no coincidan con las que constan en el impreso)

12. Fecha del análisis de sangre (si no consta 88/88/88):	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
13. Recuento y fórmula leucocitos totales (por mm ³): linfocitos (%):	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
14. Hemoglobina (mg/dL):	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
15. Ionograma (1: normal, 2:alterado, 8: no consta) :	<input type="checkbox"/>
16. Creatinina (1: normal, 2:alterado, 8: no consta):	<input type="checkbox"/>
17. LDH (1: normal, 2:alterado, 8: no consta) :	<input type="checkbox"/>
18. PSA (1: normal, 2:alterado, 8: no consta):	<input type="checkbox"/>

E/ RX de Tórax

19. Realización (1: sí, 2: no) :	<input type="checkbox"/>
20. Fecha de realización (si no consta 88/88/88):	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
21. Metástasis pulmonares (1: sí, 2: no):	<input type="checkbox"/>
22. Derrame pleural (1: sí, 2: no):	<input type="checkbox"/>

F/ Ecografía Reno-Vesico-Prostática

23. Realización (1: sí, 2: no):	<input type="checkbox"/>
24. Fecha de realización (si no consta 88/88/88):	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
25. Masa/s vesical/es (1:una, 2: varias):	<input type="checkbox"/>
26. Tamaño de la masa mayor (en cm) (si no consta 888):	<input type="text"/> <input type="text"/>
#. Hidronefrosis (1: sí, 2: no):	<input type="checkbox"/>
27.- Riñón derecho:	<input type="checkbox"/>
28.- Riñón izquierdo :	<input type="checkbox"/>

G/ TAC Abdomino-Pélvico

29. Realización (1: sí, 2: no) :	<input type="checkbox"/>
30. Fecha de realización (si no consta 88/88/88):	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
31. Masa pélvica (1:una, 2:varias):	<input type="checkbox"/>
32. Tamaño de la masa mayor (en cm) (si no consta 888):	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
33. Invasión otras estructuras vecinas (1: sí, 2: no):	<input type="checkbox"/>
34. Invasión ganglionar (1: sí, 2: no):	<input type="checkbox"/>
35. Masa(s) hepática(s) (1: sí, 2: no):	<input type="checkbox"/>

H/ Urografía Intravenosa

36. Realización (1: sí, 2: no) :	<input type="checkbox"/>
37. Fecha de realización (si no consta 88/88/88):	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
38. Tumores sincrónicos en la vía urinaria alta (1: sí, 2: no):	<input type="checkbox"/>

I/ Gamagrafía Ósea

39. Realización (1: sí, 2: no) :	<input type="checkbox"/>
40. Fecha de realización (si no consta 88/88/88):	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
41. Metástasis óseas (1: sí, 2: no):	<input type="checkbox"/>

J/ Exploración endoscópica más informativa (RTU o cistoscopia)

42. Realización (1: sí, 2: no):

43. Fecha de realización (si no consta 88/88/88):

44. Capacidad vesical (1: normal, 2: disminuida, 8: no consta):

45. Aspecto de la mucosa vesical

(1: eritematosa, 2: friable, 3: exfoliativa, 4: neovascularización, 5: normal,
6: otro (especificar), 8: no consta)

#. Otro (especificar): _____

46. Meatos ureterales

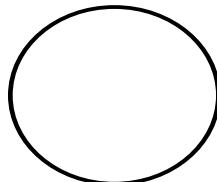
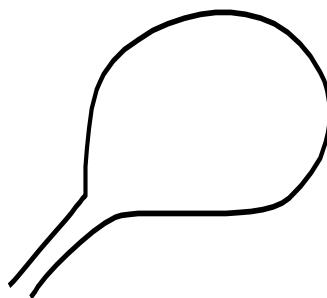
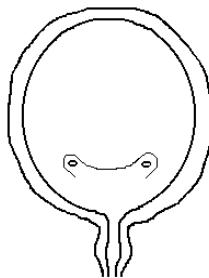
(1: ambos identificables, 2: sólo derecho identificable, 3: sólo izquierdo identificable,
4: ninguno identificable, 8: no consta)

47. ¿Se observan tumores vesicales? (1: sí, 2: no, 8: no consta):

48. Número de tumores vesicales observados (88: no consta):

Hasta 4 tumores vesicales observados, localizarlos en la vejiga:

49. Localización (dibujar): (esquema de frente, perfil y cuello de la vejiga)



Para el tumor de mayor dimensión:

50. Tamaño (en cm) (si no consta 888):

51. Aspecto (1: papilar, 2:sólido, 3: mixto, 8: no consta)

52. Base (1: sesíl, 2: pediculado, 8: no consta)

K/ Resección Transuretral (RTU)

53. Realización (1: sí, 2: no) :

54. Fecha de realización (si no consta 88/88/88):

L/ Cistectomía

55. Realización (1: sí, 2: no) :

56. Fecha de realización (si no consta 88/88/88):

57. Cirugía radical macroscópica (1: sí, 2: no):

58. Derivación ureteral (1: sí, 2: no):

59. Especificar técnica: _____

60. Linfadenectomía (1: sí, 2: no):

M/ Histología más representativa del momento del diagnóstico

61. Realización (1: sí, 2: no) :

62. Fecha de realización (si no consta 88/88/88):

63. Presencia de músculo (1: sí, 2: no, 8: no consta):

Para el tumor de peor pronóstico:

64. Morfología (1: transicional, 2: mixta (especificar), 3: escamosa, 4: adenocarcinoma, 5: microcítico, 6: indiferenciada, 7: otros (especificar), 8: no consta):

#. Mixta (especificar): _____

#. Otros (especificar): _____

65. Grado de diferenciación (1: GI, 2: GII, 3: GIII, 8: no consta):

66. Carcinoma "in situ" (1: sí, 2: no):

#. Localización del carcinoma "in situ": _____

N/ Estadiaje tumoral al diagnóstico

67. Realización (1: sí, 2: no):	<input type="checkbox"/>									
68. Fecha de realización (si no consta 88/88/88):	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>									
Marcar con un círculo. Si el estadiaje no es patológico, tachar la "p".										
69. p T:	T _x	T _{is}	T _a	T ₁	T _{2a}	T _{2b}	T _{3a}	T _{3b}	T _{4a}	T _{4b}
70. p N:	N _x	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃					
71. M:	M _x	M ₀	M ₁							
(Ver nueva definición 1997)										

Intención Terapéutica

O/ Quimioterapia / BCG

72. Realización (1: si, 2: no):	<input type="checkbox"/>	
73. Fecha de inicio (si no consta 88/88/88):	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
74. Fecha prevista de finalización (si no consta 88/88/88):	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
75. Número de ciclos o instilaciones (si no consta 88):	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
76. Vía (1: endovesical, 2: intravenosa, 3: ambas, 8: no consta):	<input type="checkbox"/>	
#.	Fármacos:	Dosis:
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____

P/ Radioterapia

77. Realización (1: si, 2: no):	<input type="checkbox"/>
78. Fecha de inicio (si no consta 88/88/88):	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
79. Fecha de finalización (si no consta 88/88/88):	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
80. Número de sesiones:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
81. Territorio (especificar):	_____
82. Dosis por sesión (cGy):	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
83. Finalidad (1: radical, 2: paliativa, 8: no consta):	<input type="checkbox"/>

Q/ Comentarios

84. Presentes (1: sí, 2: no)

1

(cuando sea pertinente, hacer referencia al ítem al cual se está refiriendo):

XXXX HOSPITAL**PATIENT FOLLOW-UP FORM**

Fill in only if there are changes in the clinical evolution or management of the patient

Name:**Chart:****Birth date:**Last control date //Current date //

Physician name and signature _____

Reason for visit _____

FOLLOW-UP EXAMS PERFORMED

(excluding first diagnosis)

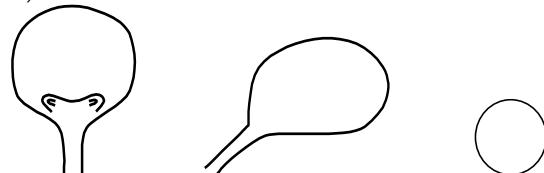
	Date	Not done	Normal	Abnormal	Comments
Blood tests	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cytology	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cystoscopy	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sonogram	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CT/MNR	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
IV pyelogram	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Chest RX	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bone scan	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

TREATMENT DURING FOLLOW-UP (excluding first treatment)

	1:Yes	Date	Characteristics	Comments
	2:No			
TRU/Biopsy	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>		
BCG	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Dose:	Schedule:
Endovesical chemo	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Drugs:	Schedule:
Cystectomy	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Radical/partial	
Systemic chemo	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Neoadjuvant/ adjuvant	Schedule:
Radiotherapy	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Radical/palliative	Dose (rads):
Other	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>		

TUMOR INFORMATION UPON RECURRENCE OR PROGRESSIONNumber of tumors (numeric: 2 figures) Tumor size (numeric -mm-: 3 figures) Characteristics (1:papillary, 2:solid, 3:mixed)

Localization (drawing, front and lateral including bladder neck)

Histological type (1, transitional, 2, other-specify) # Grade (1:G1, 2:GII, 3:GIII, 4:unknown) **NEW STAGING**

(circle as appropriate. If only clinical staging, please cross « p »)

- p T:	Tx	Tis	Ta	T1	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b
- p N:	Nx	N0	N1	N2	N3					
- M:	Mx	M0	M1	-location metastases-specify _____						

EVOLUTIONConclusión: #

1: Stable; 2:Recurrence; 3:Progresión;4:Death

If death: date //; cause (1bladder cancer, 2: other/#specify; 3: unknown)

Recurrence- A new tumor with the same pathological characteristics (T and G) as those of the tumor at the time of diagnosis.

Recurrences can take place sequentially. Recurrences can occur as single or multiple tumors and be orthotopic or heterotopic.

Progression- A new tumor displaying a higher T or G than that of the tumor at the time of diagnosis.

