

Patricia Serrano Frago

Estudio del cáncer de vejiga en el
área sanitaria II de la provincia de
Zaragoza: datos epidemiológicos,
anatomoclínicos y modelo
predictivo de evolución clínica
durante el periodo 1994-2003

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es
Bernal Pérez, Milagros
Gil Martínez, Pedro
Gil Sanz, María Jesús

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTUDIO DEL CÁNCER DE VEJIGA EN
EL ÁREA SANITARIA II DE LA
PROVINCIA DE ZARAGOZA: DATOS
EPIDEMIOLÓGICOS,
ANATOMOCLÍNICOS Y MODELO
PREDICTIVO DE EVOLUCIÓN
CLINICA DURANTE EL PERIODO
1994-2003

Autor

Patricia Serrano Frago

Director/es

Bernal Pérez, Milagros
Gil Martínez, Pedro Gil
Sanz, María Jesús

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2007



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

Título de la tesis :

ESTUDIO DEL CANCER DE VEJIGA EN EL AREA
SANITARIA II DE LA PROVINCIA DE ZARAGOZA:
DATOS EPIDEMIOLÓGICOS, ANATOMOCLÍNICOS Y
MODELO PREDICTIVO DE EVOLUCIÓN CLÍNICA
DURANTE EL PERIODO 1994-2003

Autor

Patricia Serrano Frago

Directores

Doña Milagros Bernal Pérez
Doña M^a Jesús Gil Sanz
Don Pedro Gil Martínez

Facultad de Medicina
2007

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, quienes me infundieron la ética y el rigor que guían mi vida.

A Rubén, por su comprensión durante los años que le dediqué a este trabajo de Tesis.

A mis hermanas por confiar en mí.

Al Profesor Luis Ángel Rioja, de quien he aprendido el respeto al enfermo y la constancia en el trabajo y a quien debo gran parte de mi formación urológica.

A mis Directores de tesis: Milagros Bernal, M^a Jesús Gil Y Pedro Gil por sus valiosas contribuciones profesionales y personales.

Al doctor en estadística Jorge Ojeda, por sus orientaciones en el análisis estadístico de los datos.

Al doctor Francesc Felipo, por la ayuda en la recolección de los datos anatomopatológicos.

A Pilar Velázquez, por la ayuda desinteresada mostrada al recopilar un gran número de historias clínicas en papel.

A todo el Servicio de Urología del Hospital Universitario Miguel Servet, especialmente a los doctores Ángel Borque, don Salvador Gracia y don Miguel Blas por el apoyo prestado.

A todas y cada una de las personas que han facilitado que este trabajo se haya realizado.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	7
1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER VESICAL	9
2. REVISIÓN DE CONOCIMIENTOS E INTRODUCCIÓN DEL TEMA	22
3. REPERCUSIÓN DEL TUMOR VESICAL	28
JUSTIFICACION DEL ESTUDIO. HIPOTESIS DE TRABAJO	31
OBJETIVOS.....	35
MATERIAL Y METODOS	39
1. DISEÑO	43
2. PERIODO DE ESTUDIO	43
3. ÁMBITO.....	43
4. POBLACION DE ESTUDIO	44
5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	44
6. ESTUDIO TASAS	45
7. ESTUDIO CASO-CONTROL	49
8. ESTUDIO MODELIZACION	51
8 a. PROCEDIMIENTO DE ADQUISICION DE DATOS.....	51
8 b. VARIABLES A ESTUDIO	52
8 c. TECNICAS ESTADISTICAS.....	56
RESULTADOS.....	59
1. POBLACION A ESTUDIO	63
2. TASAS DE INCIDENCIA DE TUMOR VESICAL.....	63
3. ESTUDIO DE ESTIMACIÓN DE RIESGO DE TUMOR VESICAL Y TABACO70	
4. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE TODOS LOS TUMORES VESICALES	
DIAGNOSTICADOS DURANTE EL PERIODO A ESTUDIO	71
5. DETERMINACIÓN DE MODELO PREDICTIVO DE RECIDIVA, PROGRESIÓN	
Y SUPERVIVENCIA DEL TUMOR VESICAL SUPERFICIAL.....	85
5 a. ESTUDIO DE LA RECIDIVA TUMORAL	87
ESTUDIO DESCRIPTIVO NO PARAMÉTRICO.....	87
MODELIZACION	97
DIAGNOSIS DEL MODELO.....	99
5 B. ESTUDIO DE LA PROGRESION TUMORAL.....	105
ESTUDIO DESCRIPTIVO NO PARAMÉTRICO.....	105
MODELIZACION	115
DIAGNOSIS.....	116

5 c. Estudio de la SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA	119
ESTUDIO DESCRIPTIVO NO PARAMÉTRICO	119
MODELIZACIÓN	130
DIAGNOSIS.....	131
DISCUSION.....	133
1. DISCUSION DEL ESTUDIO DE INCIDENCIA.....	137
2. DISCUSION DEL ESTUDIO DE CASOS-CONTROL	144
3. DISCUSION DEL ESTUDIO DEL MODELO PREDICTIVO	147
CONCLUSIONES	157
BIBLIOGRAFÍA	161
APÉNDICE.....	177

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. Epidemiología del cáncer vesical

En términos absolutos, el cáncer es la primera causa de muerte en España, con 91.623 muertes en el año 2000. Las localizaciones tumorales más frecuentes en España (excluyendo los tumores de piel no-melanoma) son el cáncer de pulmón, los cánceres colorrectales, el cáncer de próstata y el de vejiga en hombres y, en mujeres, el cáncer de mama, los tumores colorrectales, el cáncer de útero, ovario y el de estómago.¹

En comparación con otros países de la Unión Europea, podemos decir que España ocupa un lugar intermedio si se estudia la incidencia del conjunto de los tumores malignos. Sin embargo nuestro país presenta las tasas más altas de Europa en hombres, en algunas localizaciones tumorales como el cáncer de laringe y desde hace pocos años el cáncer de vejiga. La incidencia y mortalidad por cáncer de las mujeres españolas son de las más bajas de Europa [WHO-IARC 2002].

En términos globales, en lo referente a tumores urológicos en España se puede decir que el cáncer de próstata tiene una incidencia baja en los registros españoles con respecto al resto de los países desarrollados, mientras que se puede considerar alta para el cáncer de vejiga.²

La incidencia de tumor vesical en EEUU en el año 2000 se estimó en 53.000 casos nuevos y es 2,5 veces más frecuente en hombres que en mujeres. En hombres es el cuarto cáncer más común después del de próstata, pulmón y colorrectal, siendo un 6,2% de todos los casos. En mujeres es el octavo y representa un 2,5% de todos cánceres. El número de cánceres diagnosticados en EEUU durante 1985-2000 ha aumentado un 33% en ambos sexos.³

La IARC (International Agency for Research on Cancer) estimó que el número de casos nuevos de tumor vesical que se produjeron en España en 1998 fue de

11.000 y la prevalencia parcial (casos diagnosticados en los últimos 5 años) es muy alta, cercana a 40.000, cifra similar a la de los tumores más frecuentes, como el colorrectal. Las tasas de incidencia estimadas por el Centro Nacional de Epidemiología durante 1997-2000 son superiores a las de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer con un total de 14.477.

En 1998 España presentaba las tasas de incidencia más altas de cáncer vesical en varones en comparación con otros países europeos, con una tasa de 44,6 casos por 100.000 habitantes en comparación con Irlanda que presentaba la más baja con 18,13. Sin embargo, las tasas ajustadas a población de las mujeres españolas aparecían en los rangos más bajos respecto al resto de países europeos.

Dentro de España la incidencia de cáncer de vejiga varía según provincias. En el siguiente gráfico se compara en aquellas que tienen registro poblacional, que en la actualidad son Cantabria, C. Autónoma Vasca, Navarra, Zaragoza, Gerona, Tarragona, Mallorca, Albacete, Cuenca, Murcia, Granada, Islas Canarias, Asturias y La Rioja. Observando la incidencia ajustada a población europea en hombres en el último periodo estudiado (1991-1997), de 10 provincias españolas, la de mayor incidencia fue Gerona, la de menor Canarias y Zaragoza ocupaba el 7º lugar. (Figura 1)

En cuanto a la mujer, de las 9 provincias estudiadas en el mismo periodo la de mayor incidencia era también Gerona y la de menor Cuenca, con un 7º lugar de Zaragoza. (Figura 1)

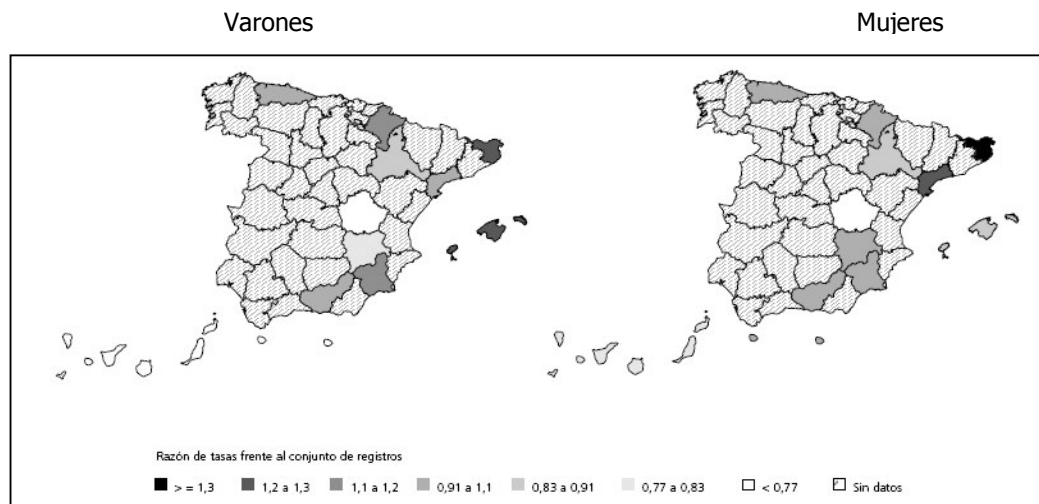


Figura 1

Las defunciones en el año 2000 por cáncer en España según las principales localizaciones tumorales se resumen en la tabla siguiente (Figura 2)¹. En el 2000 se produjeron 3.198 muertes por cáncer de vejiga en hombres y 720 en mujeres, siendo la tasa de mortalidad ajustada según la población europea de 13,36 en hombres y de 1,93 en mujeres por 100.000 habitantes.

	Hombres	Mujeres
1º	Pulmón 15.432	Mama 5.663
2º	Colorrectal 6.448	Colorrectal 5.184
3º	Próstata 5.448	Tum. mal definidos 2.629
4º	Estómago 3.741	Estómago 2.340
5º	Tum. mal definidos 3.300	Páncreas 1.920
6º	Vejiga 3.189	Pulmón 1.876
7º	Páncreas 2.069	Útero 1.800
8º	Cav. bucal y faringe 1.833	Ovario 1.755
9º	Laringe 1.768	Leucemias 1.255
10º	Hígado primario 1.722	LNH 1.101
11º	Leucemias 1.608	Encéfalo 959
12º	Esófago 1.553	Vesícula 904
13º	LNH 1.234	Mieloma 784
14º	Encéfalo 1.224	Vejiga 720
15º	Riñón 1.097	Hígado primario 649

Fuente: centro Nacional de Epidemiología. <http://193.146.50.130/htdocs/cancer//salud-cancer-2003.pdf>

Figura 2

España ocupa el segundo lugar en las tasas de mortalidad masculina por cáncer de vejiga a nivel europeo, representando casi un 6% del total de defunciones por cáncer en hombres y un 2% en mujeres durante el año 2000.

En el siguiente gráfico se muestra la tasa ajustada de mortalidad (por 100.000 habitantes) por cáncer de vejiga en la Unión Europea en 1998. (Figura 3)

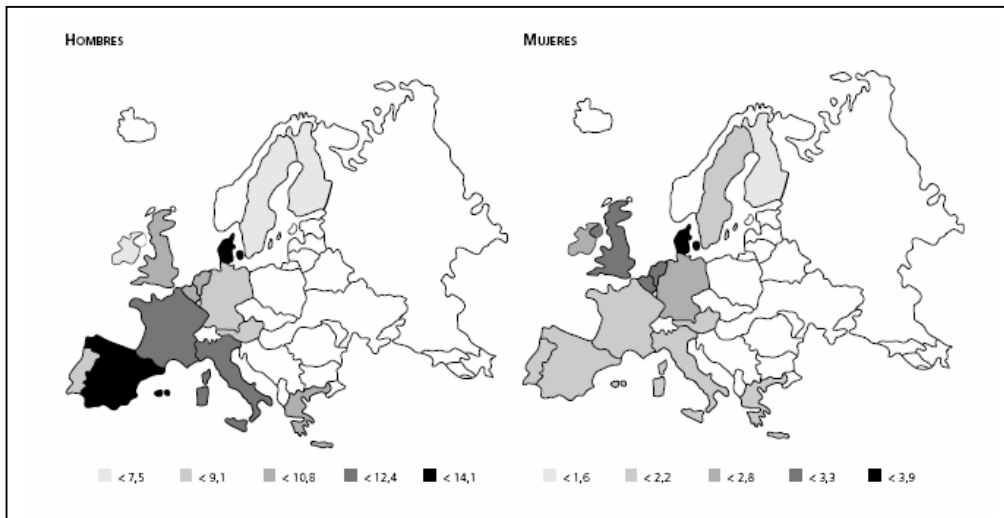


Figura 3

Fuente: EUCAN 1998 (Ferlay 1999)

En un estudio realizado por el Prof. Romero Fernández sobre tasas de incidencia del cáncer urológico en el área Sanitaria III de la provincia de Zaragoza (cuyo centro de referencia es el Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa"), datos referidos al año 1996, se detectó respecto al tumor vesical una tasa bruta de incidencia de 63.3 en varones, y de 11.3 en mujeres. La tasa ajustada a la población mundial fue de 31.4 y 4.3 en varones y mujeres, respectivamente. El tumor vesical fue el tumor urogenital con mayor tasa de incidencia, por encima del prostático⁴.

Se encontró que estas tasas de incidencia son de las más elevadas del mundo, comparables a las de Ragusa (33,5 por cien mil habitantes) y Trieste (34 por cien mil habitantes), ambas localidades italianas.⁵

Continuando dicho estudio durante 20 años el profesor Romero Fernández presentó en el LXIX Congreso Nacional de Urología realizado del 5 al 8 de junio de 2004 en Oviedo, un trabajo titulado "Evolución del cáncer urológico en Aragón (Área III) en los últimos 11 años" que concluía que en el área a estudio el cáncer vesical masculino había sido el más frecuente durante 20 años y durante el año 2001 seguían siendo las tasas de incidencia equiparables a las de mayor incidencia de este tumor en el mundo.

El tumor vesical afecta a personas en la sexta década de la vida aunque puede aparecer a cualquier edad. La edad media de presentación es 69 años en el varón y 81 años en la mujer.⁶

Se han publicado múltiples estudios acerca de su menor agresividad cuando aparece por debajo de los 40 años. En un estudio realizado recientemente en nuestro país se aprecia que en pacientes menores de 41 años existe menor agresividad histológica (0% de tumores G3) , un año más de periodo libre de enfermedad y menor progresión y se destaca una mayor incidencia en mujeres (41% de mujeres frente a un 11% en hombres)⁷.

En Estados Unidos aparece el cáncer de vejiga 2,5 veces más frecuentemente en los hombres que en las mujeres.⁸ Aunque en España no existe registro de toda la población, en el año 2003 existían registros de cáncer poblacionales en: Cantabria, C. Autónoma Vasca, Navarra, Zaragoza, Gerona, Tarragona, Mallorca, Albacete, Cuenca, Murcia, Granada, Islas Canarias, Asturias y La Rioja; en la actualidad hay proyectos de creación de registros en otras Comunidades Autónomas y ampliación de los existentes, además de algunos registros monográficos, consiguiendo entonces datos a nivel nacional. Se han publicado diversos estudios en diferentes regiones: uno de ellos realizado en Madrid en 1994 por Arrizabalaga M. y cols.⁹ exponía una relación de 4 varones/1mujer, en comparación a otros con mayor relación pero sin dar datos globales del país.

En lo referente a estas diferencias por sexo, tras ajustar los riesgos relacionados con el tabaco, todavía persiste exceso de riesgo en los varones por lo que se han postulado teorías acerca de la relación de factores hormonales con el cáncer vesical en mujeres, sin ser concluyentes los estudios retrospectivos al respecto.^{10, 11}

Etiología y factores de riesgo

MEDIOAMBIENTE

Desde hace tiempo se viene analizando la influencia sobre el cáncer de vejiga de los distintos productos químicos presentes en nuestra vida cotidiana.

Aminas

Las aminas son sustancias derivadas de los hidrocarburos aromáticos extensamente utilizados en la industria del petróleo y derivados.

En 1972 en Japón se prohibieron determinados tipos de aminas aromáticas debido a la asociación de su exposición en humanos con un riesgo elevado de cáncer de vejiga.¹²

A pesar de ello, el uso de materiales que contienen aminas ha continuado dado su gran valor comercial, haciendo difícil la selección de aquellos materiales que son útiles y seguros a la vez. La investigación actual se orienta hacia el uso de biomarcadores relacionados con la exposición a las aminas, que se puedan detectar en aquellos pacientes que tengan un riesgo elevado de sufrir cáncer de vejiga y poder actuar así en consecuencia.¹³

Cloro

A partir de los estudios realizados, no se ha encontrado relación entre el cáncer de vejiga y la exposición a contaminantes medioambientales como el cloro. Sin embargo, la ingesta de agua contaminada con arsénico, sí puede aumentar el riesgo de cáncer de vejiga, además del de piel y pulmón.¹⁴

En un estudio realizado en EEUU con los cánceres de vejiga de nueva aparición durante 3 años, se ha demostrado que la capacidad de desnaturalizar el arsénico juega un papel importante en la reducción del riesgo del cáncer de

vejiga atribuible a la exposición al arsénico del agua potable y al humo del tabaco.¹⁵

Profesiones de riesgo

Desde 1895 han surgido múltiples estudios encaminados a la búsqueda de relación del tumor vesical con la exposición ambiental relacionada con distintas ocupaciones .¹⁶ (Figura 4)

Industria Textil*	Pintores*	Conductores de taxi
Tintes*	Conductores de camiones*	Guardagujas
Neumáticos y gomas*	Barreneros*	Trabajadores de tejados
Trabajadores del cuero*	Industria química	Conductores de maquinaria
Limpiabotas*	Industria petróleo*	Estampación
Peluqueros*	Pintores artísticos	Trabajadores del metal
Carpinteros	Carniceros	Trabajadores en cementeras
Aserraderos	Jardineros	Agricultores
Operadores de teléfonos	Arquitectos	Procesado del aluminio
Mineros	Trabajadores de electricidad	

Figura 4

*Profesiones más fuertemente asociadas a cáncer de vejiga

Se han estudiado múltiples profesiones en relación con el cáncer de vejiga al observarse un exceso de incidencia como ocurre con los peluqueros y los barberos¹⁷.

Así, analizando los efectos de tintes de pelo permanentes sobre el desarrollo de cáncer vesical, se demuestra en un estudio realizado en EEUU que aparece con más frecuencia en personas con un fenotipo acetilador del tipo N-acetiltransferasa 2 (NAT2)¹⁸

En Brescia (Italia) se realizó un estudio que intentaba determinar los riesgos que presentaban determinadas exposiciones laborales, tabaquismo y factores genéticos con el tumor vesical y la relación entre los factores estudiados. Los resultados sugirieron que la susceptibilidad individual del cáncer de vejiga se modula mediante determinadas enzimas (mieloperoxidasa, manganeso superóxido dismutasa) y que la combinación de los factores genéticos implicados en la respuesta oxidativa de los agentes carcinógenos ambientales puede desempeñar un papel importante en su carcinogénesis.¹⁹

En un estudio realizado en varios municipios de Holanda en el que se analizaron diferentes ocupaciones en las que existe exposición a componentes de pintura, hidrocarburos policíclicos, diesel y otras aminas; se sugirió una posible asociación que no se demostró estadísticamente. Además se planteó el efecto del hábito tabáquico con los componentes de la pintura, demostrando que el efecto carcinogénico de los mismos disminuye si cede el hábito tabáquico.²⁰

En New Hampshire (EEUU), donde las tasas de mortalidad por cáncer de vejiga han sido elevadas durante décadas, se realizó un estudio caso-control y se evidenciaron riesgos elevados en conductores de camión, trabajadores del plástico, y una interacción entre el hábito tabáquico y las empleadas de trabajos de servicios.²¹

Y con las mismas características pero con el doble de población se realizó otro estudio en Iowa (EEUU), con hallazgos similares, demostrándose mayor riesgo de tumor vesical entre amas de casa y empleadas de empresas de limpieza y lavandería.²² Otros estudios han reconocido la relación entre profesiones de riesgo y cáncer de vejiga, sobre todo en mujeres de menos de 65 años.²³

En el Oeste de Europa, estudios similares demostraban que en esa población los cánceres vesicales se relacionaban con ocupaciones de riesgo (maquinistas, conductores, trabajadores del metal y mineros).²⁴

Respecto a los trabajadores en la industria de la goma existen varios estudios que analizan la alta prevalencia del cáncer de vejiga. En Inglaterra se observó un exceso de cáncer de vejiga en comparación con otros tipos de cáncer²⁵. Sin embargo, en un estudio realizado en Barcelona, no se demostró una asociación específica.²⁶

Dentro de España, en Barcelona se llevó a cabo un estudio caso-control, en una zona donde la incidencia de cáncer de vejiga era alta, para buscar profesiones de alto riesgo. No se demostró el riesgo elevado de trabajadores de la industria textil, pero sí un exceso de riesgo en hilanderas que llevaban más de 20 años trabajando.²⁷

En la comunidad de La Rioja se realizó un análisis de la ocupación en casos incidentes de tumor vesical siendo la ocupación que aparecía más frecuente la de los servicios.²⁸

Hábitos dietéticos

Se han relacionado múltiples alimentos con la aparición de cáncer de vejiga, por ejemplo, se ha observado que la sacarina produce cáncer en ratas a altas dosis, pero el urotelio de los roedores reacciona de ese modo con determinadas sales sin haberse demostrado claramente en humanos.²⁹

El café también ha sido relacionado con el cáncer de vejiga y se han obtenido resultados dispares sin poder demostrarse una asociación entre ambos aunque sí que existe una relación débil sin conocerse el motivo directo o asociado a otros factores.^{30, 31}

Una revisión publicada en el año 2003 en los Países Bajos acerca de las asociaciones higiénico-dietéticas con el cáncer vesical demuestra que probablemente no hay asociación entre la ingesta de vegetales, de vitamina A y C y cáncer de vejiga, y que existe una relación inversa entre la ingesta de vitamina E y el cáncer de vejiga sin llegar a asociarse con la ingesta de folatos. No es clínicamente relevante la relación entre el consumo de alcohol y del cáncer de vejiga, tampoco la del café y la del té. Además concluye que el consumo total de fruta puede asociarse con un menor riesgo de cáncer de vejiga³².

Reforzando estos resultados, existe un estudio caso-control realizado en Bélgica en el que se concluye que la fruta puede disminuir los efectos adversos del tabaco que influyen en el desarrollo del tumor vesical.³³

TABACO

El factor de riesgo más conocido relacionado con el cáncer de vejiga es el consumo de cigarrillos sin llegar a identificar el carcinogénico específico responsable, por esto se ha convertido en un problema social y político importante. El riesgo del cáncer en no fumadores es a menudo la razón principal de la prohibición de fumar o restricción en lugares públicos. Un número de estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre la exposición al humo de tabaco y el cáncer de pulmón. Sin embargo, la fuerza de esta asociación tiene todavía que ser estimada. Solamente algunos estudios apuntan a que existe relación de la exposición ambiental al humo del tabaco y cáncer de diferentes localizaciones en adultos. Ninguna de las conclusiones planteadas presentan clara evidencia, pero se sugiere la existencia de asociación de la exposición al humo del tabaco con el cáncer sinonasal, mientras que el cáncer de la vejiga no parece tenerlo.^{34, 35}

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los países occidentales, el consumo de tabaco es la causa más importante de forma aislada de cáncer vesical, estimado en alrededor de un 40 a 70% de todos los casos^{36,37,38,39}, según sexo un 50 a 65% en hombres y un 20 a 30% en mujeres.^{40,41}

En los Países Bajos, mediante un estudio tipo cohorte se observaba que alrededor de la mitad del cáncer masculino de vejiga y un quinto del femenino era atribuible al tabaquismo, y además que los fumadores de cigarrillo en activo tienen un riesgo tres veces más alto de padecer cáncer de vejiga que los no fumadores.³²

Se han analizado diferentes aspectos de la relación del tabaco con el cáncer de vejiga como es la presencia o no de filtros. No se evidencian diferencias entre ambos, ni con diferentes tipos de tabaco. Pero si que se demuestra un aumento del riesgo de aparición de cáncer con el número de cigarrillos al día y también con los años de duración del hábito en ambos sexos³². Se planteó en un estudio caso-control con gran tamaño muestral que el riesgo en mujeres pudiera ser mayor que en hombres aún con el mismo número de cigarrillos fumados⁴². Pero revisiones más recientes en las que se comparan varios estudios que analizan el riesgo de padecer tumor vesical con hábito tabáquico según el sexo, no avalan la hipótesis de que la mujer tenga un mayor riesgo relativo de tumor vesical relacionado con el tabaco que el hombre.⁴³

En otros estudios se pone de manifiesto que el dejar de fumar reduce el riesgo de padecer cáncer dentro de los primeros 5 años. Algunos estudios, sin embargo, muestran un regreso al nivel de riesgo comparable al de los no fumadores pero otros muestran un persistente aumento del riesgo.^{44,45}

Además se ha demostrado en un estudio europeo reciente prospectivo la influencia negativa de la exposición al tabaco durante la infancia, con mayor riesgo de desarrollo de tumor vesical.⁴⁶

La importancia del tabaco es tal que en un estudio reciente español se demostró que era el factor principal en el mayor riesgo de presentar cáncer de vejiga que presentan los varones respecto a la mujeres.⁴⁷

GENETICA

Se ha estudiado ampliamente el papel del sistema enzimático N-acetiltransferasa como factor determinante de la susceptibilidad a padecer cáncer vesical inducido por las aril-aminas. El sistema enzimático realiza una N-acetilación de las arilaminas desactivando su efecto carcinógeno. Esta enzima esta genéticamente regulada por dos genes autosómicos en un mismo locus, siendo dominante el rasgo acetilador rápido. Su distribución en la población es variable.

Partiendo de estos datos se plantea la influencia de la genética en pacientes sometidos a otros factores de riesgo tipo medioambientales ya reconocidos previamente.

Se confirma en diversos estudios⁴⁸ la asociación de diferentes enzimas que participan en la metabolización de las aminas (independientemente de su origen: tabaco o polución medioambiental) con el cáncer de vejiga, también se demuestra la presencia de dos genotipos de enzimas participantes en la metabolización: NAT1-rápidos/NAT2-lentos.

Otros genotipos relacionados en estudios realizados en Corea son los CYP2E1 y NQO1 dentro de los pacientes fumadores⁴⁹. También se ha estudiado el papel protector de determinados genes como el gen GSTM1, concluyendo que el 25% de todos los cánceres de vejiga pueden ser atribuibles al genotipo GSTM1 0/0.⁵⁰

Todos los trabajos sugieren que los diferentes genotipos no son factores de riesgo por sí mismos pero sí modulan el efecto de los agentes carcinógenos contenidos en el humo del tabaco (probablemente arilaminas) o asociados a exposiciones ocupacionales.⁵¹

Las anomalías más frecuentemente observadas en el tumor vesical en los estudios citogenéticos han sido monosomías 9 o 9q2, 17,1p- o 1q-, 5q-, 11p-, 6p- o 6q, y 17p-⁵²

Además no se conoce muy bien el riesgo familiar de cáncer de vejiga, aunque un estudio europeo reciente de casos-control apunta la posibilidad de interacción del tabaco en el aumento de riesgo de casos en familias.⁵³

2. Revisión de conocimientos e introducción del tema

Anatomía patológica e historia natural

Los tumores vesicales más frecuentes son los de células transicionales (hasta un 90% según Soloway ⁵⁴) presentando algunos patrones mixtos con componente escamoso o glandular. Menos frecuentes en nuestro medio son el adenocarcinoma, el escamoso y el de células pequeñas⁵⁵.

La mayoría de las veces el tumor vesical aparece localizado en el trígono, cara lateral y pared posterior. En el momento del diagnóstico es multifocal en el 30% de los casos.

Aparece como tumor superficial, aquel que no invade la capa muscular vesical, en el 75 a 85% de los casos, por lo que del 15 al 25% ya son infiltrantes en su diagnóstico. La extensión primaria es vía linfática apareciendo ganglios linfáticos pelvianos.⁵⁶

Según la sexta edición de la clasificación internacional de los tumores malignos TNM del año 2002, dentro de los tumores vesicales superficiales (TVS) se distinguen los tumores limitados a mucosa, sin atravesar la membrana basal (Ta, carcinoma in situ CIS) y tumores papilares o nodulares que invaden la lámina propia vesical (T1).

Pueden ser de grado bajo (G1), intermedio (G2) y de alto grado de malignidad (G3), según criterios de morfología óptica: área nuclear relación núcleo/citoplasmática, proliferación celular y ordenación intercelular.

Son tumores que no invaden la capa muscular propia vesical, independientemente del grado.

Se han identificado factores pronósticos que permiten clasificar a los tumores vesicales superficiales en diferentes grupos de riesgo según el número de tumores presentes en el momento del diagnóstico, el periodo en el que se produce la recurrencia con límite en los 3 meses, el tamaño del tumor y el grado del tumor según la anaplasia presente.⁵⁷

Así se pueden dividir en los siguientes grupos:

- tumores de bajo riesgo: únicos, Ta, G1, menores de 3 cm. de diámetro
- tumores de alto riesgo: T1, G3, multifocales o altamente recurrentes, Cis.
- tumores de riesgo intermedio: el resto de tumores, Ta-T1, G1-G2, multifocales, mayores de 3 cm. de diámetro.

Los tumores vesicales infiltrantes (TVI) son aquellos de estadio T2 o mayor en la clasificación TNM, y son aquellos que invaden capas musculares o más profundas.

Incluso sin metástasis detectables en el momento del tratamiento local, poseen un riesgo no despreciable de muerte por cáncer en los dos primeros años tras cirugía o radioterapia debido a micrometástasis no identificadas en el momento del diagnóstico⁵⁸

Clínica y diagnóstico

La sintomatología de los tumores vesicales no es específica. Sobre todo en etapas precoces, el primer signo revelador es frecuentemente la hematuria macroscópica. Se suele presentar de forma asintomática, silenciosa, caprichosa, no provocada por actividad física con intensidad variable. El segundo cuadro de presentación más frecuente está compuesto por irritabilidad vesical y polaquiuria, incontinencia de urgencia y disuria, siendo este cuadro asociado al carcinoma *in situ* o al tumor infiltrante.

La detección precoz del tumor vesical puede favorecer un mejor pronóstico⁵⁹ por lo que es aconsejable una buena educación de la población partiendo desde atención primaria para el estudio de determinados síntomas, tales como el más frecuentemente presentado y comentado de hematuria macroscópica.

Se aconseja según las guías de práctica clínica de la EAU (Asociación Europea de Urología) el estudio urológico a todo paciente mayor de 50 años que

presente hematuria microscópica asintomática, ya que si presentan síntomas se duplica la posibilidad de existencia de lesiones malignas.⁶⁰

Se ha demostrado que en el estudio diagnóstico por imagen del tumor vesical, una ecografía junto con radiografía abdominal convencional es igual de exacto que la realización de una urografía intravenosa, siendo de gran utilidad en aquellos pacientes con alergia al contraste. Se aconseja realización de citologías dado que hasta hoy en día ningún biomarcador ha demostrado su mayor eficacia.

Tratamiento

El tratamiento del tumor vesical superficial consiste en la resección transuretral (RTU) del mismo, realizando biopsia del tejido por debajo del tumor para valoración de la posible existencia de infiltración muscular y biopsias randomizadas cuando existieran citologías previas sospechosas de malignidad o el tumor fuera de aspecto sesil o de gran tamaño. Además de su papel terapéutico, permite obtener material para la evaluación del grado y estadio.

Según las guías de práctica clínica publicadas por la Asociación Urológica Europea (EAU) en el año 2001, en los tumores vesicales superficiales el esquema de tratamiento a seguir depende de las posibilidades de recidiva, efectos secundarios y coste-efectividad.

Está documentada la amplia recidiva de estos tumores vesicales superficiales a pesar de un tratamiento inicial adecuado⁶¹.

La instilación única de quimioterápico después de la resección transuretral en todos (epirrubicina o mitomicina C) reduce la tasa de recidiva en un 50%⁶².

Los tumores vesicales superficiales de bajo riesgo no requieren ningún tratamiento posterior por su baja tasa de recidiva (menos de 0,2 por año) después de la instilación única posterior a la RTU.

En los de riesgo intermedio y alto se debe mantener una terapia durante 6 a 8 semanas de instilaciones.

Los agentes más frecuentemente empleados intravesicalmente son los quimioterápicos (mitomicina C, doxorubicina, tiotepa) o los inmunomoduladores (bacilo Calmette-Guérin, BCG).

Se ha comprobado que las instilaciones con BCG son más efectivas en los tumores de alto riesgo y que previenen la progresión tumoral,⁶³ aunque existen estudios en los que no se demuestra⁶⁴.

Cuando el tumor vesical infiltra capas musculares está indicado el tratamiento radical, comúnmente mediante cistectomía radical con linfadenectomía, preservando la uretra si los márgenes son negativos y sin previa radioterapia o quimioterapia. Se debe realizar previamente una tomografía axial computerizada, radiografía de tórax y ecografía hepática como estudio de extensión de la enfermedad.

Actualmente no existen datos convincentes acerca del beneficio de la quimioterapia adyuvante, la decisión se debe tomar según características histológicas, estadio patológico y datos de recidiva.

Seguimiento

Según las guías de práctica clínica publicadas por la Asociación Urológica Europea (EAU) en el año 2006, para el seguimiento de los tumores vesicales superficiales la cistoscopia es la prueba de elección. Además se han realizado esquemas de seguimiento según la clasificación pronóstica de los mismos.

El seguimiento de los tumores vesicales superficiales de bajo riesgo tiene una duración de 5 años, realizándose la cistoscopia primera de control a los 3 meses, posteriormente a los 9 meses y después anual durante los 4 años restantes, reiniciando el esquema si aparece una recidiva. A la vez y con la misma frecuencia se realizan citologías y anualmente se realiza una ecografía.

Se realizan biopsias vesicales múltiples si existen zonas anormales de la mucosa vesical durante la cistoscopia o si aparecen citologías sospechosas de cis.

En los tumores vesicales superficiales de riesgo intermedio se realiza un seguimiento durante 10 años. Lo único que varía respecto a los de bajo riesgo es que se realiza la segunda cistoscopia a los 6 meses y se hace durante 2 años pasando luego a anual durante 3 años.

En los de alto riesgo la duración del seguimiento es de por vida con el mismo esquema de cistoscopias que el grupo intermedio . En los casos de cis y T1G3 tras la tanda de inducción de BCG a las 6 semanas se realiza cistoscopia y biopsias vesicales múltiples randomizadas, con realización de cistoscopias posteriores cada 3 meses durante 2 años, cada 4 meses el tercer año y cada 6 meses el 4º-5º año y luego anual.

La urografía intravenosa no se realiza de forma rutinaria en el seguimiento de los tumores vesicales por la rara aparición de tumores de urotelio durante este periodo. ⁶⁵

En el Servicio de Urología del Hospital Universitario Miguel Servet se realiza urografía intravenosa en el seguimiento del tumor vesical superficial al inicio del diagnóstico de todos los grupos y anualmente alternando con ecografía a partir del 5º año en los de intermedio y alto riesgo.

El riesgo de progresión después de una cistectomía es mayor en los 24 primeros meses de seguimiento y se reduce tras los 36 meses ⁶⁶ dependiendo del estadio patológico, desde un 5% en pacientes con tumores T1 G3 hasta un 100% en pacientes con enfermedad ganglionar estadio N2⁶⁷ .

La realización de urografía intravenosa para excluir tumores del tracto urinario superior depende de las características de cada caso, teniendo la mayor incidencia en los tumores con mayor estadio T y grado de atipia. ⁶⁸

El esquema de seguimiento tras cistectomía se resume en:

Primer año: con intervalo de 3-4 meses:

- Ecografía abdominal
- Creatinina sérica y electrolitos
- Equilibrio ácido-base

El 2º y 3º año: cada 6 meses:

- Ecografía abdominal
- Radiografía abdominal
- Creatinina sérica y electrolitos
- Equilibrio ácido-base

El 4º año: a intervalos anuales:

- Ecografía abdominal
- Radiografía abdominal
- Creatinina sérica y electrolitos
- Equilibrio ácido-base
- Nivel de vitamina B12

El 5º año y después: a intervalos anuales:

- Ecografía abdominal
- Radiografía abdominal
- Creatinina sérica y electrolitos
- Equilibrio ácido-base
- Nivel de vitamina B12
- Colonoscopia en pacientes con ureterosigmoidostomía

3. Repercusión del tumor vesical

Pese a la importancia de los tumores y el progresivo aumento de la incidencia y prevalencia de alguno de ellos, se han realizado escasos estudios acerca de los costes económicos que producen.

En EEUU en 1995 se publicó un trabajo en el que a partir de los datos obtenidos en los registros del Medicare, el seguro de salud federal mayor de EEUU, se valoraban los diagnósticos en personas mayores de los 5 cánceres más comunes (pulmón, mama, próstata, colo-rrrectal y vejiga).

De los gastos totales empleados en la patología tumoral el mayor porcentaje era para el vesical, duplicando los gastos del que menos requería que era el de pulmón. Se evidenciaba en general, que los casos diagnosticados tempranamente presentaban mas años de supervivencia y mayor duración desde el diagnostico hasta la muerte, sin embargo los gastos del Medicare por año de supervivencia eran menores para estadios tempranos.

Se planteaba este estudio en el año 1995 como una fuente de información para ayudar a las decisiones políticas en cuanto a los pagos relacionados con el cáncer en la reforma sanitaria de EEUU⁶⁹.

En el Reino Unido se comparó la repercusión económica de los dos tumores urológicos más frecuentes, el de próstata y el vesical, durante el año 2001-2002. En este estudio se valoraban los costes económicos directos de los procedimientos empleados y los indirectos valorados como la pérdida de la ganancia basada en el salario semanal medio referido a edad y a sexo en el año a estudio. Se expone la gran dificultad para calcular los costes debido a la gran cantidad de variables que los influyen. Se concluye que los costes por persona son mayores para el tumor vesical que para el cáncer de próstata, y que los del tumor vesical superficial son mayores que el infiltrante, probablemente porque es más común y podría por número aumentar los costes. Para la disminución de los costes se plantean: menos frecuencia de las cistoscopias en los tumores

vesicales superficiales de bajo riesgo, considerar procedimientos menos invasivos , como los marcadores tumorales urinarios para detectar recidivas, y sobre todo la búsqueda de mejores terapias para disminuir la progresión y las recurrencias de la enfermedad.⁷⁰

Un estudio realizado en Suecia durante los años 1994-1997 recopilaba los costes de los procedimientos de pacientes diagnosticados de tumor vesical incluyendo el uso de los edificios y del personal. Su conclusión no apoyaba la reducción del número de cistoscopias en el seguimiento ya que no se reducían mucho los costes debido a tener más importancia las resecciones transuretrales y cistectomías practicadas. También como en la mayoría de los estudios, dados los presupuestos bajos para el gasto sanitario se consideran necesarios procedimientos que evalúen el tumor vesical desde una perspectiva del coste-efectividad.⁷¹

En todos estos estudios se pone de manifiesto la gran dificultad de evaluar económicamente todos los costes que conllevan las diversas actividades que se relacionan con el tumor vesical por la imposibilidad de tasar los recursos humanos y técnicos que se suman en muchos procedimientos.

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO. HIPOTESIS DE TRABAJO

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO. HIPOTESIS DE TRABAJO.

No existen registros de cáncer a nivel universal. Los métodos utilizados para estimar las tasas de incidencia se basan en varias posibilidades, por un lado en los registros nacionales (o regionales) de incidencia, y por otro en los de mortalidad.

En 1980 se creó el Registro de Tumores Urológicos de la Asociación Navarro Aragonesa de Urología que para poder averiguar las tasas de incidencia y ajustadas con una mayor efectividad y control, quedó centrado en el área sanitaria III de la provincia de Zaragoza.

Gracias a los datos obtenidos de dicho registro, durante el LXIX Congreso Nacional de Urología realizado del 5 al 8 de junio de 2004 en Oviedo, el profesor Romero Fernández presentó un trabajo titulado "Evolución del cáncer urológico en Aragón (Área III) en los últimos 11 años". Este trabajo concluía que en el área a estudio, el cáncer vesical masculino había sido el más frecuente durante 20 años, y durante el año 2001 seguían presentando las tasas de incidencia equiparables a las zonas de mayor incidencia de este tumor en el mundo.

Dado que nuestra área quedó fuera de este estudio creemos interesante realizar uno de similares características de nuestra zona para calcular la incidencia del tumor vesical y compararla con el trabajo arriba comentado. Así podremos saber si corresponde también o no a un área de alta incidencia de tumor vesical.

Múltiples estudios en diferentes países, incluso multicéntricos, han demostrado la importancia de determinados factores clínicos y patológicos en la evolución de los tumores vesicales superficiales. En el ámbito del seguimiento y del tratamiento del tumor vesical superficial, como en todas enfermedades, se desean las pruebas y tratamientos de mejor coste-beneficio, que repercutan lo mínimo imprescindible en la calidad de vida de los pacientes. A día de hoy, no se ha establecido un esquema de seguimiento y actuación concreto para todos los pacientes con tumor vesical.

Con la intención de dotar al urólogo de una herramienta de fácil uso en el manejo de los pacientes con esta enfermedad se ha realizado un estudio multicéntrico publicado en el año 2006, en la revista de la Asociación Europea de Urología. En él, se adjudica una puntuación según los factores estudiados que dependiendo de la suma de los mismos orientan hacia mayor o menor riesgo de recidiva o progresión del tumor vesical y así se puede plantear un seguimiento o tratamiento adecuado al mismo.

Debido a esto, nos planteamos la realización de un estudio en el que se demuestren las características y evolución de los pacientes que en nuestra área sanitaria son diagnosticados y tratados de tumor vesical superficial, para así poder medir el riesgo de nuestra población a padecer tumor vesical valorando un factor etiopatogénico de relevancia demostrada en la literatura, como es el tabaco (estudio casos-control) y de aquellos que ya lo padecen, el riesgo de evolucionar mal (estudio multivariante).

Los modelos multivariantes de regresión son herramientas muy útiles para hacer predicciones.

Un problema importante y frecuente en los modelos multivariantes, que a menudo se obtiene a partir de muestras relativamente pequeñas, es la sobreparametrización, esto es, el ajuste a los datos disponible utilizando "demasiadas" variables predictivas. Al sobreajustar, se fuerza al modelo a que se adapte, no sólo a las tendencias de los datos, que es su objetivo, sino también a las peculiaridades de los datos, lo que limita la capacidad de generalización, su capacidad predictiva más allá de los propios datos.

El modelo debe tener el menor número de variables que expliquen bien los datos disponibles, debe contener las variables consideradas clínica y biológicamente importantes y debe albergar un análisis sobre las influencias mutuas de las variables.

El objeto de nuestro modelo ha sido conseguir a partir de los datos del estudio, una regla de predicción válida y generalizable a una diversidad de situaciones clínicas, no idénticas a las que generaron la regla de predicción.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Comprobar si es un área con alta incidencia de tumor vesical mediante el cálculo de tasas de incidencia ajustadas a población europea y compararlas con las del área sanitaria III de Zaragoza.
2. Caracterizar la población seleccionada con tumor vesical superficial, mediante un análisis univariable de las principales variables clínicas y anatomopatológicas registradas.
3. Determinar y cuantificar la importancia del factor hábito tabáquico en la presentación de tumor vesical en la población a estudio, realizando un estudio casos-control.
4. Conocer las variables que demuestren asociación a la variable estudiada (recidiva, progresión tumoral y supervivencia cáncer específica) mediante un análisis bivariable.
5. Encontrar un modelo predictivo basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox respecto a la recidiva, la progresión del tumor y la supervivencia cáncer específica de los pacientes afectados de tumor vesical superficial; que permita decidir en un determinado paciente la pauta de seguimiento y tratamiento, siendo menos agresivos en aquellos que no representan una amenaza para la vida del paciente y al contrario.
6. Comprobación de la adecuación de los modelos encontrados a los datos obtenidos.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL Y METODOS

1. DISEÑO
2. PERIODO DE ESTUDIO
3. ÁMBITO
4. POBLACIÓN A ESTUDIO
5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
6. ESTUDIO TASAS
7. ESTUDIO CASOS-CONTROL
8. ESTUDIO MODELIZACION
 - a. PROCEDIMIENTO DE ADQUISICION DE DATOS
 - b. VARIABLES A ESTUDIO
 - c. TECNICAS ESTADISTICAS

MATERIAL Y METODOS

1. DISEÑO

Estudio retrospectivo de todos los casos diagnosticados por primera vez de tumor vesical en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza durante el periodo de estudio.

2. PERIODO DE ESTUDIO

El estudio se ha llevado a cabo con individuos a los que se ha diagnosticado tumor vesical en el periodo que va desde el 1 de Enero del 1994 hasta el 1 de Enero del 2004.

3. ÁMBITO

El nuevo Mapa Sanitario de la Comunidad Autónoma de Aragón aprobado en el Decreto 207/2003, de 22 de julio, por el Gobierno de Aragón, queda estructurado en 8 sectores, constituidos por distintas zonas de salud, cada una de las cuales incluyen una serie de municipios con sus respectivas entidades singulares de población.

Los datos demográficos del Sector Sanitario de Zaragoza II, que forma por sí mismo el Área de Salud II, a fecha de septiembre del 2003 según fuentes del Departamento de Sanidad y consumo del Gobierno de Aragón, siendo objeto de nuestro estudio, tiene una población de 368.629 habitantes, incluye 21 zonas de salud, y comprende los siguientes recursos de Atención especializada:

- Hospital Universitario Miguel Servet
- Hospital San Juan de Dios
- Centro de Especialidades Ramón y Cajal
- Centro de Especialidades San José
- Centro de Salud Mental Rebolería
- Centro de Salud Mental Las Fuentes Norte

Centro de Salud Mental Sagasta-Ruiseñores
Centro de Salud Mental Sagasta-Miraflores
Centro de Salud Mental Casablanca
Centro de Salud Mental Infanto-Juvenil Sagasta

Se observa que las zonas de salud de Zaragoza capital tienen un porcentaje de población muy semejante, en torno al 5-6% a excepción de la zona de Sagasta-Ruiseñores que concentra el 10% de la población del sector. En el resto de zonas de salud la población suma tan solo un 6%.

Para obtención de las diferentes poblaciones del área a estudio por sexos y grupos etarios de los años 1994-2003, se han registrado los datos obtenidos a través del padrón de diferentes años usados en la memoria del Hospital Universitario Miguel Servet (centro de referencia del área sanitaria II) en los citados años.

4. POBLACION DE ESTUDIO

Los pacientes diagnosticados por primera vez de tumor vesical obtenidos de un registro hospitalario realizado mediante la codificación de informes de alta por el Servicio de Archivos del Hospital Universitario Miguel Servet (centro de referencia del área sanitaria II durante los años 1994-2003 incluidos) consistente en aquellos codificados como tumor vesical según la clasificación CIE-10.

5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

De éstas se eliminan las historias repetidas por diversos ingresos durante el periodo de tiempo a estudio, adjudicándose como fecha en la que se diagnostica el tumor vesical la de la primera resección transuretral de vejiga, entendiendo que todos los pacientes diagnosticados mediante estudios de imagen van a ser intervenidos salvo en mínimas excepciones en las que por

diversos motivos, en su mayoría de comorbilidad del paciente, no se realiza resección transuretral asignando entonces la fecha en la que se realiza la prueba diagnóstica. Todos los pacientes diagnosticados de tumor vesical en años anteriores o que no pertenezcan al área sanitaria a estudio son eliminados del registro.

6. ESTUDIO TASAS

Cuantifica y cualifica una enfermedad en su colectivo y estima el riesgo al que una población esta sometida. El fenómeno observado se refiere por tanto a la población en estudio. La tasa la definimos como: "El cálculo de probabilidad de que una enfermedad se produzca en el seno de una colectividad, referida a un periodo de tiempo"

Cálculo:

$$\text{Tasa en un tiempo} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de casos observados}}{\text{población en riesgo}} \times 10^n$$

Dado:

- Numerador
- Denominador
- El tiempo en estudio
- La población: su número y su estructura

Una tasa sanitaria además de ser reflejo de un riesgo en una población, debe ser comparable, por lo que la confección de la misma debe prepararse de manera que se pueda homologar con otras tasas de otros lugares. Ello exige evitar los errores o desviaciones que pueden aportar el numerador o patología a medir; el denominador o población en riesgo; el tiempo en que se mide la tasa (incidencia y prevalencia); y la estructura de la población.

El **numerador** contiene el número de casos conocidos de la enfermedad que se desea medir. Exige por un lado la definición de la enfermedad y por otro la exhaustiva recogida, en el grupo de que se trate, de todos los casos habidos.

La **definición de la enfermedad** se efectúa mediante la confirmación en el estudio anatomopatológico realizado de la pieza de resección transuretral del tumor vesical.

El denominador contiene la población en riesgo que deseamos estudiar, en este caso la perteneciente al área sanitaria II de Zaragoza, y en razón de ello obtendremos tasas brutas o específicas.

Tasa bruta: cuando utilicemos la población general en bloque estaremos estudiando el riesgo de la misma o probabilidad global de enfermar. Es una aproximación al conocimiento del cáncer. La cuantificación de la población:
368.629 habitantes, área sanitaria que cubre el Hospital Universitario Miguel Servet (área II de Zaragoza)

Tasa específica: mide el riesgo específico de padecer un tumor, en un sector definido de la población.

En el presente estudio las tasas específicas han sido estudiadas por:

- Sexos
- Grupos de edad (de 5 en 5 años)
- Años de estudio

La **tasa de incidencia** mide el riesgo de una población dada de caer enfermo, de ser afectada como caso nuevo en un periodo de tiempo dado, que refiere habitualmente el año natural, y su cálculo se realiza:

$$\text{Tasa de incidencia} = \frac{N^{\circ} \text{ casos nuevos producidos en un periodo dado(año)}}{\text{población expuesta}} \times 10$$

A efectos epidemiológicos representa la tasa de mayor uso o interés. Las tasas de incidencia tienen carácter bruto o específico, manejándose por cada localización, por sexos y edades, siendo los datos más válidos de comparación a lo largo de los años y con otros lugares.

Para poder comparar las tasas de dos lugares diferentes, se deben usar los mismos criterios normalizados tanto para el numerador y denominador como el tiempo estudiado.

Tasas ajustadas por edad o estandarización.

La estructura de la población es un factor que puede inferir los resultados. Dos poblaciones con diferente coeficiente de envejecimiento no son comparables a efectos de enfermedades como los tumores o procesos patológicos de presentación habitual e incrementada en edades avanzadas, por lo que es imprescindible inferir las tasas de incidencia a una población estándar, a través de las tasas ajustadas por edad. Solo así, es posible la comparación de una tasa con otras áreas geográficas.

La tasa ajustada por edad permite la corrección del factor de envejecimiento en la incidencia de las enfermedades, cuya historia natural tiende a su aparición en edades avanzadas. Pero esto no significa que la población esté sometida a más factores cancerígenos o patológicos y que el riesgo sea superior.

El ajuste por edad persigue corregir el factor de envejecimiento, concediendo en la serie de tasas específicas por edad, mayor peso a las edades jóvenes y menos a las avanzadas.

Para su obtención se utilizan poblaciones tipo, con estructura conocida y que disponen de 100.000 habitantes en su conjunto total, con una distribución por grupos de edad ya definida y su supuesto promedio mundial o promedio de grandes áreas geográficas.

Las poblaciones estándar habitualmente utilizadas son las siguientes:

- La Europea

- La Africana
- Mundial establecida por Segi (1.960)

En nuestro estudio por pertenencia a la Comunidad Europea y por el coincidente uso de la población estándar utilizada en el estudio realizado por el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza con el que posteriormente se comparará, se ha usado la población Europea⁷² con la siguiente estructura: (figura 5)

Grupos edad	Europea	Grupos edad	Europea
0	2.400	45 a 49	6.000
1 a 4	9.600	50 a 54	5.000
5 a 9	10.000	55 a 59	4.000
10 a 14	9.000	60 a 64	4.000
15 a 19	9.000	65 a 69	3.000
20 a 24	8.000	70 a 74	2.000
25 a 29	6.000	75 a 79	1.000
30 a 34	6.000	80 a 84	500
35 a 39	6.000	85 y más	500
40 a 44	6.000	Total	100.000

Figura 5

Para realizar tasas de incidencia anuales ajustadas a sexo y edad a este registro hospitalario se añaden aquellos pacientes que han sido intervenidos anualmente en otros centros hospitalarios de la provincia de Zaragoza (Hospital clínico universitario Lozano Blesa, Hospital Provincial, Hospital Royo Villanova y diversos centros privados) que correspondieran al área a estudio para poder así aproximarnos en la mayor medida posible al número de casos nuevos producidos.

7. ESTUDIO CASO-CONTROL

En el presente estudio se definió como:

CASO: aquel paciente que había sido diagnosticado de tumor vesical en el área sanitaria a estudio mediante confirmación histopatológica tras la primera resección transuretral realizada en el intervalo de 1994-2003 incluidos. Fueron excluidos los siguientes casos: *a)* los casos sospechosos si sólo tenían una citología urinaria positiva para células malignas o si el diagnóstico era sólo radiológico (por ecografía o tomografía computarizada) y *b)* los diagnosticados fuera del período de estudio.

CONTROL: aquel paciente que era controlado por patología benigna sin haber presentado ningún diagnóstico de patología tumoral. El factor a estudio de exposición al tabaco se registraba según la respuesta del paciente a la pregunta de si había tenido el hábito de fumar en algún momento en su vida reflejado en la historia clínica.

Para la obtención de los controles se tomaron pacientes que consultaban por patología benigna (litiasis) en las consultas de Urología registrando la presencia o no de hábito tabáquico en algún momento de su vida.

La determinación del tamaño muestral es fundamental de cara al desarrollo de cualquier estudio epidemiológico.⁷³

Un tamaño suficientemente grande permitirá evitar dos errores⁷⁴:

- Error tipo I: concluir que un factor de exposición está asociado a cierta enfermedad, cuando no es así; la interpretación puramente estadística sería aceptar una hipótesis alternativa, rechazando la hipótesis nula (H_0) siendo esta última correcta.
- Error tipo II: concluir que un factor de exposición no está asociado, cuando en realidad sí lo está; estadísticamente aceptar H_0 siendo ésta falsa.⁷⁵

De cara al análisis tenemos que conocer dos parámetros de interés denominados alfa y beta.⁷⁴

- Alfa: probabilidad de cometer el error tipo I, es decir, asumir un hecho falso desde el punto de vista estadístico. Es el **nivel de significación** del test.
- Beta: la diferencia 1-beta se denomina **potencia del test**, es el error que podemos cometer al aceptar la hipótesis nula, porque no la podemos rechazar al superar un error alfa del 5%, si es que en realidad la hipótesis alternativa es verdadera (probabilidad de que el estimador del riesgo relativo difiera significativamente de la unidad. Lo que es lo mismo, la capacidad del estudio para demostrar nuestra hipótesis de trabajo, encontrando un riesgo relativo distinto de 1.)

Necesitamos encontrar un tamaño muestral tal que el test sea satisfactorio en cuanto a potencia, significación y riesgo detectado.

Se realizó el cálculo del tamaño muestral para los casos y los controles mediante el programa estadístico Ene 2.0 distribuido por GlaxoSmithKline Con una precisión de 0.30, nivel de confianza de 0.95, necesitando un tamaño de 269 casos y 269 controles.

Para la aleatorización de los 269 casos ⁷⁶provenientes del total de los registrados en nuestra área sanitaria se realizó con el programa de randomización *Randomization.com* (tercera generación⁷⁷).

8. ESTUDIO MODELIZACION

El objetivo del estudio es determinar la influencia de diferentes factores de riesgo en la evolución del tumor vesical que no infiltra las capas musculares de la vejiga en su debut inicial. En particular se estudian la recidiva del tumor, la progresión hacia capas más profundas de la vejiga y la supervivencia cáncer específica.

Los factores de riesgo que se consideran son aquellos que se pueden obtener del historial clínico del paciente y del registro anatomopatológico de los mismos.

8 a. PROCEDIMIENTO DE ADQUISICION DE DATOS

De las historias clínicas revisadas se obtiene información:

A. de la entrevista clínica:

- fecha de nacimiento
- lugar de residencia en el momento del diagnóstico y del tratamiento del tumor vesical diferenciándose medio rural o urbano
- profesión a la que dedicó la mayor parte de su vida laboral
- presencia de hábito tabáquico y alcohólico valorado como variable dicotómica según la respuesta del paciente a la pregunta de si existía o había existido el hábito o no.
- el síntoma principal por el que el paciente es estudiado urológicamente o si fue un hallazgo casual al estudiar otra patología
- la fecha de presentación de dicho síntoma y la prueba diagnóstica realizada.

B. De la evolución clínica:

- Fecha de la primera resección transuretral
- Hallazgos macroscópicos del tumor y localización y diagnóstico anatomopatológico según la clasificación internacional contra el cáncer TNM 6ª edición del año 2002.

- Si se instauraron o no instilaciones vesicales
- Diagnostico de carcinoma urotelial de vías urinarias altas antes o durante el seguimiento del tumor vesical y su consecuente tratamiento.
- Si se realiza cistectomía radical en el transcurso de su evolución.
- Fecha de término del seguimiento de dicho paciente en función de: pérdida de seguimiento, fallecimiento del paciente por el tumor vesical o por otros motivos o última fecha de visita en consulta a la hora de revisar la historia.

En los casos de pacientes fallecidos hace años en que las historias clínicas que físicamente no se han podido revisar por imposibilidad de recuperarlas tras varios años de modificaciones en los almacenes del Servicio de Archivos del Hospital Universitario Miguel Servet, se han revisado mediante el registro informatizado del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet para obtener los datos anatomoclínicos y así intentar evitar la pérdida de información, motivo de los datos faltantes que más adelante se comentará, y dar una década de margen de evolución de la enfermedad.

8 b. VARIABLES A ESTUDIO

Se exponen a continuación las definiciones de las variables a estudio:

Edad: edad que presenta el paciente en el momento de realización de la primera resección transuretral de tumor de vejiga (RTU) tomando la misma como variable continua.

Sexo: sexo del paciente. Variable dicotómica (hombre, mujer)

Tabaco: presencia en algún momento de la vida del paciente del hábito tabáquico según respuesta del propio paciente a la hora de la realización de la historia clínica, como variable dicotómica (si, no).

Adyuvancia: realización de tratamiento adyuvante con algún quimioterápico intravesical tras la realización de la primera resección transuretral de tumor de vejiga (RTU), como variable dicotómica (si, no).

Grado tumoral: clasificación publicada por la Organización Mundial de la Salud en 1973 según del grado tumoral que presenta las células del tumor vesical. Variable discreta (G1: bien diferenciado, G2: moderadamente diferenciado, G3: mal diferenciado).

Estadio patológico: según la clasificación Internacional contra el cáncer TNM 6ª edición del año 2002, se clasifica el tumor vesical en dependencia del grado de afectación de las capas tisulares de la vejiga. Variable discreta (estadio Ta: tumor papilar no invasivo, estadio T1: el tumor invade la lámina propia, estadio T2: el tumor afecta a las capas musculares, estadio T3: el tumor invade la grasa perivesical, y estadio T4: el tumor afecta a órganos vecinos a la vejiga).

Multifocalidad: presencia de 2 o más tumores vesicales en el momento de la primera resección transuretral. Variable dicotómica (si, no).

Recidiva: reaparición del tumor vesical tras la primera resección transuretral, variable dicotómica (si, no).

Tiempo recidiva: Tiempo transcurrido desde la realización de la primera resección transuretral hasta la fecha de la segunda por reaparición de tumor vesical en meses. Variable continua.

Progresión: se considera de los tumores vesicales superficiales (estadio Ta, T1) que se estudia aquellos que en resecciones posteriores aparece un tumor

vesical de estadio más avanzado, infiltrante (T2, T3 o T4) .Variable dicotómica (si, no).

Supervivencia cáncer específica: número de pacientes que en el tiempo, dividido en intervalos, han presentado fallecimiento por el tumor vesical, según método de Kaplan-Meier.

Además, con el fin de comparar los resultados con otros estudios del tumor vesical, se han considerado las siguientes variables, que se han construido en base a la información de los registros clínicos y patológicos.

Edad 2 grupos: clasificación de la edad en el momento de la primera resección transuretral según 2 grupos. Variable dicotómica (65 años o menos, más de 65 años).

Presencia de grado tumoral G3: existencia de características patológicas de las células tumorales de escasa diferenciación según clasificación publicada por la Organización Mundial de la Salud en 1973. Variable dicotómica (si, no).

Estadio T1G3: tumor vesical estadificado según la clasificación Internacional contra el cáncer TNM 6ª edición del año 2002 como que invade la lámina propia y además sus células tienen escasa diferenciación. Variable dicotómica (si, no).

Recidiva a los 3 meses: existencia de nuevo tumor vesical dentro de los 3 primeros meses de seguimiento. Variable dicotómica (si, no).

Grupos de riesgo de recidiva o recurrencia del tumor vesical de la Asociación Europea de Urología (guías clínicas 2001): clasificación según el estadio y el grado tumoral, el tamaño del tumor, la multifocalidad y presencia de otras lesiones asociadas de la mucosa vesical⁷⁸ :

- bajo riesgo: tumores únicos, Ta, G1 y menos de 3 cm de diámetro
- alto riesgo: T1, G3, multifocales o altamente recurrentes y presencia cis
- riesgo intermedio: resto de tumores, Ta-T1, G1-2, multifocal, mayor de 3 cm de diámetro

Variable discreta (bajo, intermedio y alto riesgo)

Se dispone de 812 individuos en la base de datos, para los que se ha recogido información de las variables anteriores, que presentan las siguientes características: (figura 6)

	Incluidos		Excluidos	
	N	porcentaje	N	Porcentaje
Edad al diagnóstico	812	100%	0	-
2 grupos edad (65)	812	100%	0	-
Sexo	812	100%	0	-
Tabaquismo	651	80,2%	161	19,8%
Estadio tumoral	793	97,7%	19	2,3%
Grado tumoral	781	96,2%	31	3,8%
Adyuvancia	812	100%	0	-
Tiempo hasta recidiva	723	89%	89	11%
Tiempo hasta progresión	672	82,8%	140	17,2%
Tiempo hasta supervivencia	667	82,1%	145	17,9%

Figura 6

Se puede observar que el mayor número de datos faltantes aparece en la variable que hace mención al hábito tabáquico, con casi un 20% de datos faltantes, y también falta de datos (aunque en menor medida) de tiempo hasta progresión o supervivencia. Éstos demuestran la falta de datos de aquellas historias clínicas que por problemas administrativos no se pudieron revisar.

Coincidiendo también la falta de datos en mayor número de variables de las historias correspondientes a esos años más antiguos.

Así pues, las principales características de los datos son:

a.- Posible sesgo por selección o sesgo observacional, los datos pertenecen a pacientes que han pasado por un determinado centro hospitalario, no se han seleccionado al azar o con un diseño aleatorio dentro de un conjunto de pacientes de tumor vesical.

b.- Presencia de censura en la variable de estudio.

c.- Ausencia de datos. Particularmente notoria en algunas variables.

8 c. TECNICAS ESTADISTICAS

La presente tesis pretende establecer modelos para predecir la probable recidiva o infiltración del tumor vesical y una supervivencia cáncer específica. Se espera del modelo que identifique las variables predictivas que mantengan de forma independiente su efecto o impacto sobre la evolución de la enfermedad a estudio y que incorpore influencias intervariables como la confusión o mezcla del efecto y la interacción o modificación del efecto.

Se ha empleado el programa estadístico SPSS 13.0 para Windows. En los cálculos estadísticos se ha aceptado un nivel de significación de 0,05 y, cuando procede, se han calculado los intervalos de confianza al 95%.

Para la realización de un modelo predictivo se comienza con un listado de las potenciales variables predictivas de acuerdo con los datos científicos disponibles y con razonamientos clínicos.⁷⁸

La modelización de los factores se ha hecho en varias etapas:

1. análisis exploratorio de los datos
2. modelización y diagnosis del modelo (se ha realizado en tres fases: análisis univariable o exploratorio, bivariable y multivariante.)

1. Análisis exploratorio:

Mediante técnicas de distribución de frecuencia (proporciones), índices de tendencia central (media y mediana) e índices de dispersión (desviación estándar y varianza) se tiene por objeto describir las variables de la base de datos a estudio para así poder plantear el problema clínico y observar las características de los datos.

2. Análisis multivariante, modelización:

Completado el análisis descriptivo y bivariable mediante el estudio no paramétrico se selecciona para el análisis multivariante todas las variables de importancia biológica o clínica reconocidas en la literatura científica, o que en el análisis bivariable se hayan asociado a la categoría diagnóstica con un valor de p menor de 0,05.

Para las variables categóricas y ordinales se han elaborado tablas de contingencia o cruzadas entre las mismas. Para estimar la proporción de la varianza se ha usado phi cuadrado. Para las variables continuas (edad y diámetro del tumor) se ha realizado un modelo logístico.

Para determinar qué variables participan en el modelo predictivo, en primer lugar se buscarán las variables significativas mediante un método de regresión por pasos hacia adelante, el resultado se contrastará con el obtenido cuando todas las variables entran en el modelo al mismo tiempo.

El estadístico de contraste que se utilizará es el de WALD y el nivel de error es el habitual de 5% (0.05).

La diagnosis del modelo se realizó mediante la observación visual de las curvas de supervivencia y de los gráficos de *log minus log* (LML) en modelos estratificados para cada covariable.⁷⁹

Y también la valoración de la existencia de dependencia de los residuos respecto al tiempo, utilizando los residuos de Schoenfeld⁸⁰ que posiblemente sean los más utilizados en la literatura.

RESULTADOS

RESULTADOS:

1. POBLACIÓN A ESTUDIO
2. TASAS DE INCIDENCIA DE TUMOR VESICAL
3. ESTUDIO DE ESTIMACIÓN DE RIESGO DE TUMOR VESICAL Y TABACO
4. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE TODOS LOS TUMORES VESICALES
DIAGNOSTICADOS DURANTE EL PERIODO A ESTUDIO
5. DETERMINACIÓN DE MODELO PREDICTIVO DE RECIDIVA, PROGRESIÓN
Y SUPERVIVENCIA DEL TUMOR VESICAL SUPERFICIAL
 - 5 a. Estudio de la **recidiva tumoral:**
 - a. No paramétrico respecto a otras variables
 - b. Modelización
 - c. Diagnóstico de los modelos
 - 5 b. Estudio de la **progresión tumoral:**
 - d. No paramétrico respecto a otras variables
 - e. Modelización
 - f. Diagnóstico de los modelos
 - 5 c. Estudio de la **supervivencia cáncer específica:**
 - g. No paramétrico respecto a otras variables
 - h. Modelización
 - i. Diagnóstico de los modelos

1. POBLACION A ESTUDIO

Se identificaron un total de 1.024 pacientes diagnosticados por primera vez de tumor vesical durante el periodo a estudio, de las que se consigue revisión íntegra de la historia clínica en 816. En un 20,3% de los pacientes no fue posible, por lo que se realizó un registro de la información anatomopatológica disponible de los mismos.

2. TASAS DE INCIDENCIA DE TUMOR VESICAL

Con los datos obtenidos a través del padrón se pueden observar la distribución por sexos y años de la población del área sanitaria a estudiar, modificándose esta población como se manifiesta en las siguientes campanas de varios años. Se objetiva un crecimiento en ambos sexos, más notorio en la mujer de edades mayores. (Figuras 7,8 y9)

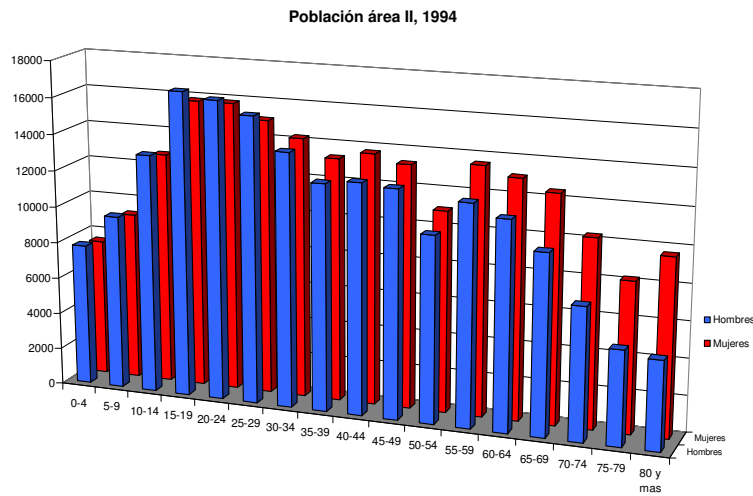


Figura 7

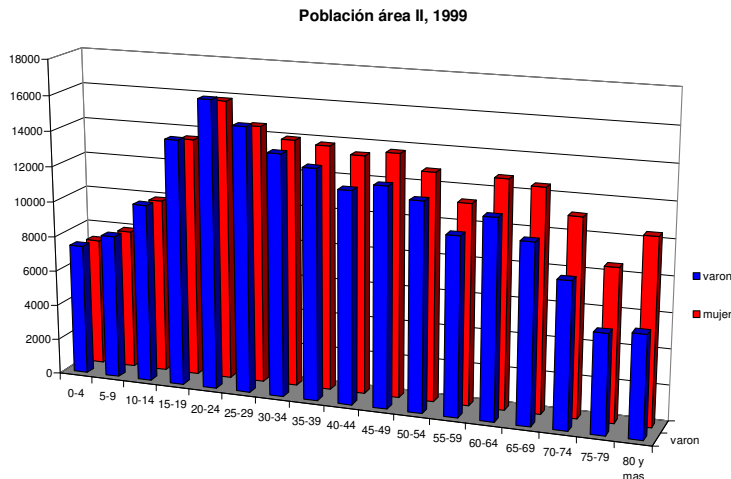


Figura 8

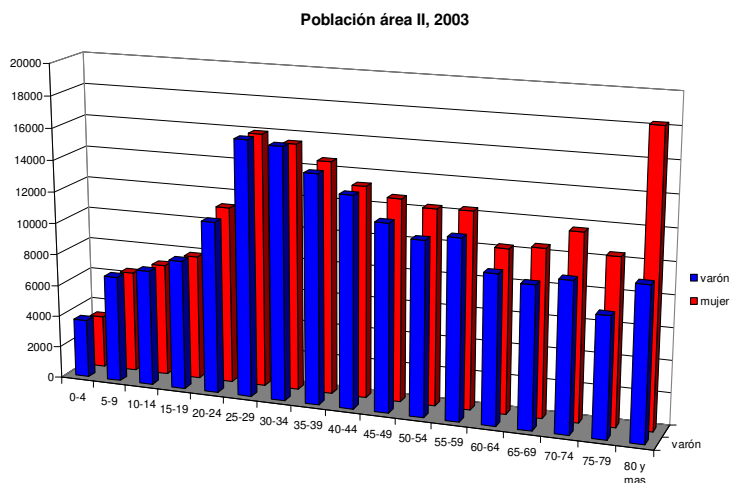


Figura 9

La población estimada que constituye el denominador para la verificación de las siguientes tasas es de 368.629 habitantes, siendo la de varones 174.915 (47,5%) y la de mujeres de 193.714 (52,5%).

El número absoluto de los casos registrados de tumor vesical durante el periodo 1994-2003 en el Hospital Universitario Miguel Servet, centro de referencia del área sanitaria II de Zaragoza ha sido el siguiente:

Varones	Mujeres	Total
861	163	1.024

A continuación indicamos el número total de casos de tumor vesical estudiados durante el decenio 1994-2003 en el global del área sanitaria II de Zaragoza, añadida la corrección de los diagnosticados y tratados fuera del área sanitaria que les correspondía, y el número de hombres y mujeres afectados en función de la edad (Figura 10).

Grupos edad	Varones	Mujeres
0-4	-	-
5-9	-	-
10-14	-	1
15-19	-	-
20-24	-	2
25-29	-	-
30-34	1	3
35-39	5	1

Grupos edad	Varones	Mujeres
40-44	15	4
45-49	32	5
50-54	64	7
55-59	83	14
60-64	110	15
65-69	202	28
70-74	181	27
75-79	141	36
80 y mas	123	52
Total	957	195

Figura 10

RESULTADOS:

Durante el decenio a estudio se observa, como muestra el siguiente gráfico, la evolución de las tasas del tumor vesical ajustadas a población europea con un descenso en los dos últimos años (Figura 11).

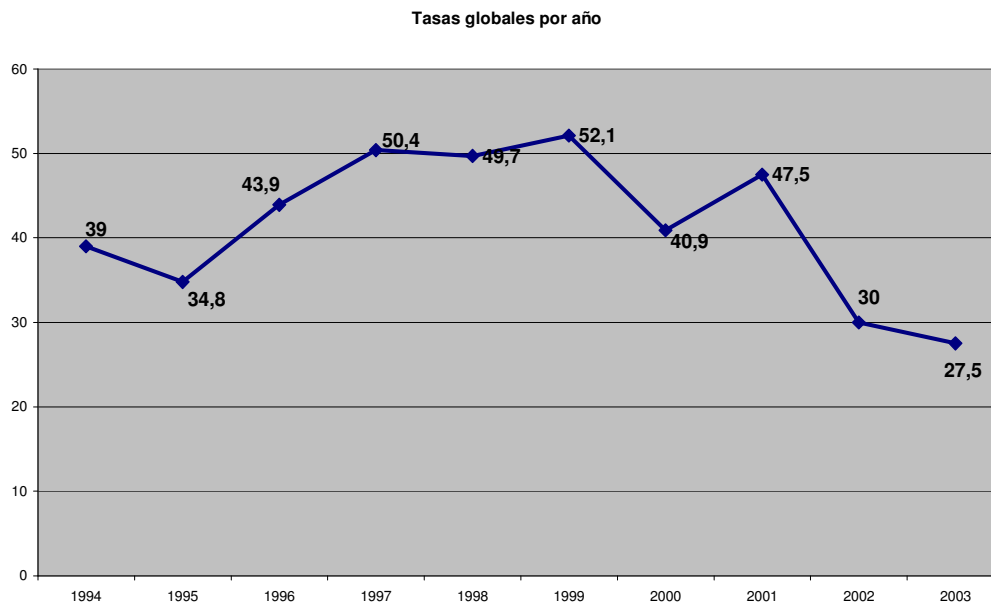


Figura 11

Si se observan las tasas ajustadas a población europea según ambos sexos en el siguiente gráfico se mantiene la diferencia a lo largo del tiempo. (Figura 12)

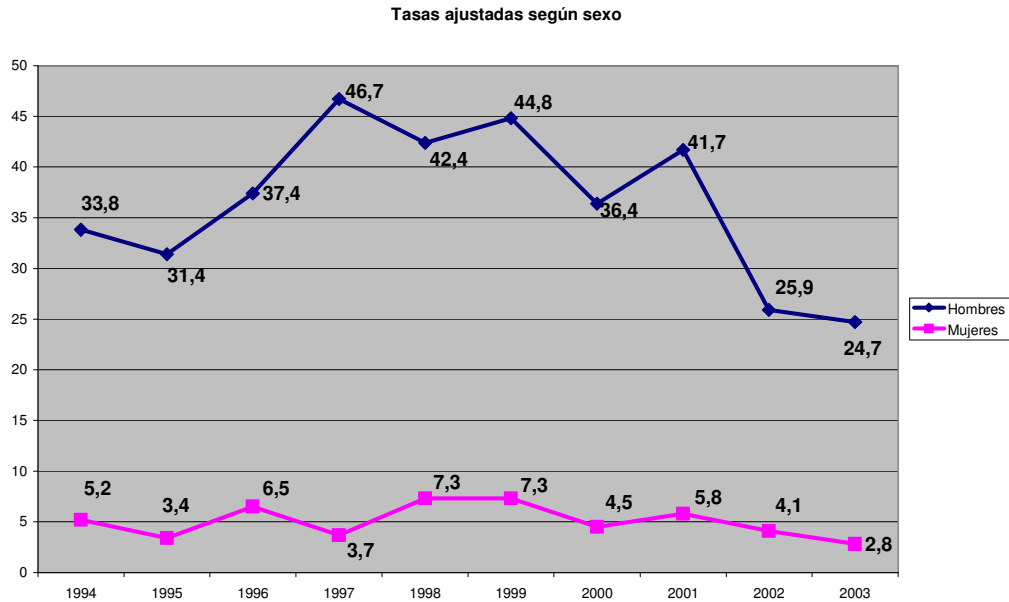


Figura 12

Para la comparación realizada con el Área sanitaria III (316.942 habitantes) de la provincia de Zaragoza se han utilizado los resultados obtenidos en su estudio de incidencia de tumor de vejiga, con el siguiente resultado de tasas de incidencia ajustadas a la población mundial (TA): (figura 13)

Año	Vejiga H	Vejiga M
1992	35,05	3,42
1993	33,79	2,01
1994	34,14	5,06
1995	35,54	6,81
1996	31,41	4,30
1997	35,10	4,30
1998	36,60	4,80
1999	40,08	5,48
2000	35,67	3,10
2001	44,16	8,21
2002	44,28	8,71

Figura 13

La comparación de la evolución de las tasas de incidencia en hombres ajustadas a población estándar durante 1994-2002 en la áreas sanitarias II y III se resumen en el siguiente gráfico (Figura 14). Se demuestra cierto paralelismo en las curvas que en el último año diverge claramente por el descenso en la incidencia del grupo del Servet.

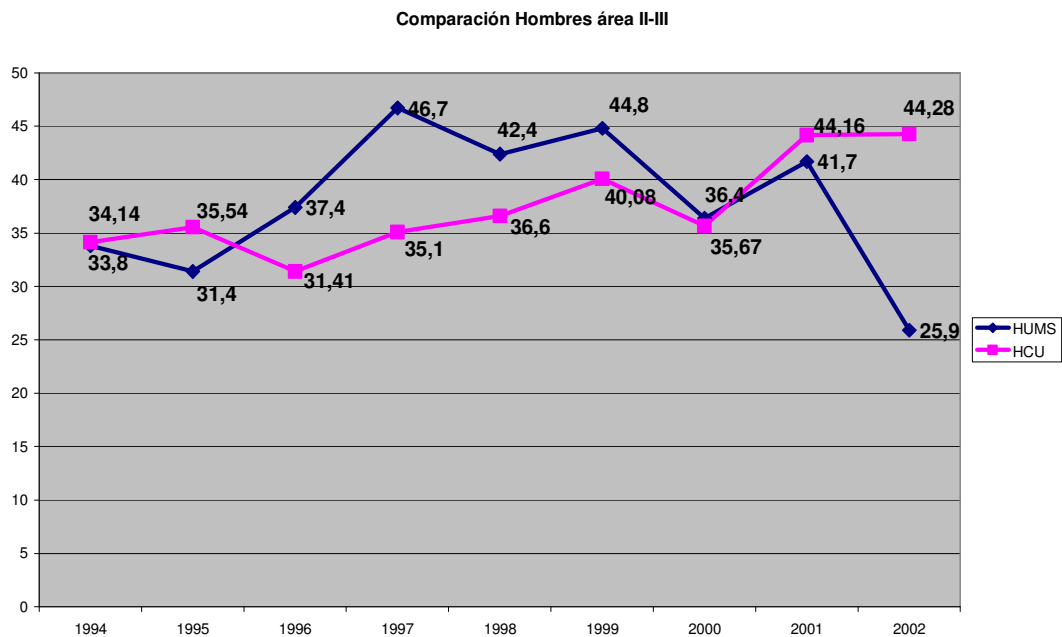


Figura 14

La evolución en las tasas de incidencia en mujeres ajustadas a población estándar durante 1994-2002 en la áreas sanitarias II y III se resumen en el siguiente gráfico (Figura 15). Sin ser claramente paralelas pero observándose el mismo fenómeno de descenso de la incidencia del tumor en el año 2002 en el grupo del Servet.

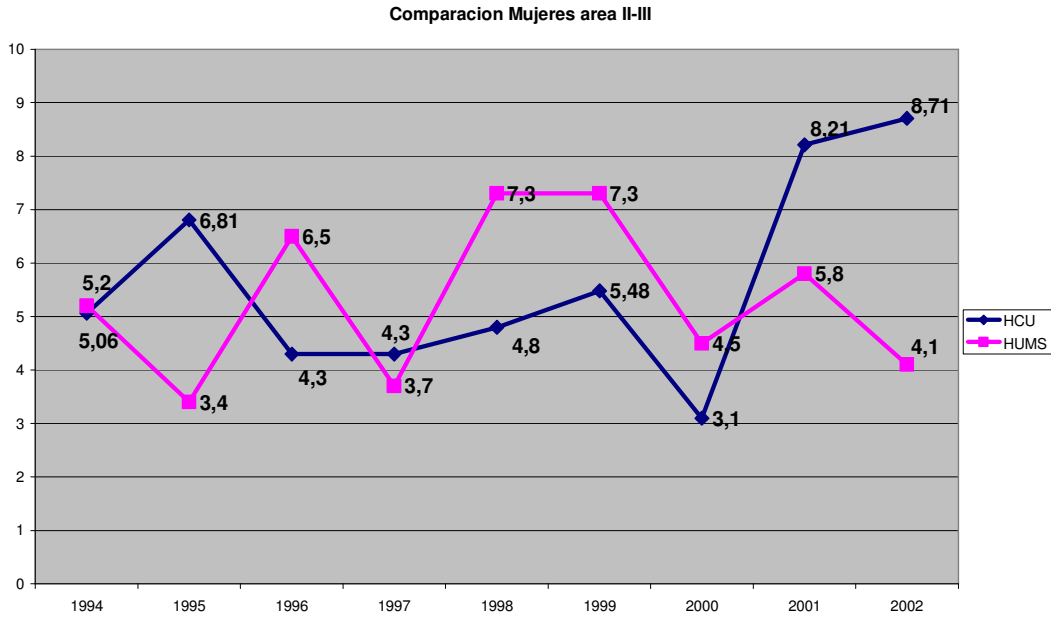


Figura 15

En la comparación de las tasas ajustadas globales en ambas áreas sanitarias se demuestra la misma tendencia de las tasas de incidencia ajustadas a población estándar europea excepto en el 2002 donde se objetiva un descenso de las tasas en Hospital universitario Miguel Servet frente al mantenimiento de los valores en Hospital Clínico Universitario. (Figura 16)

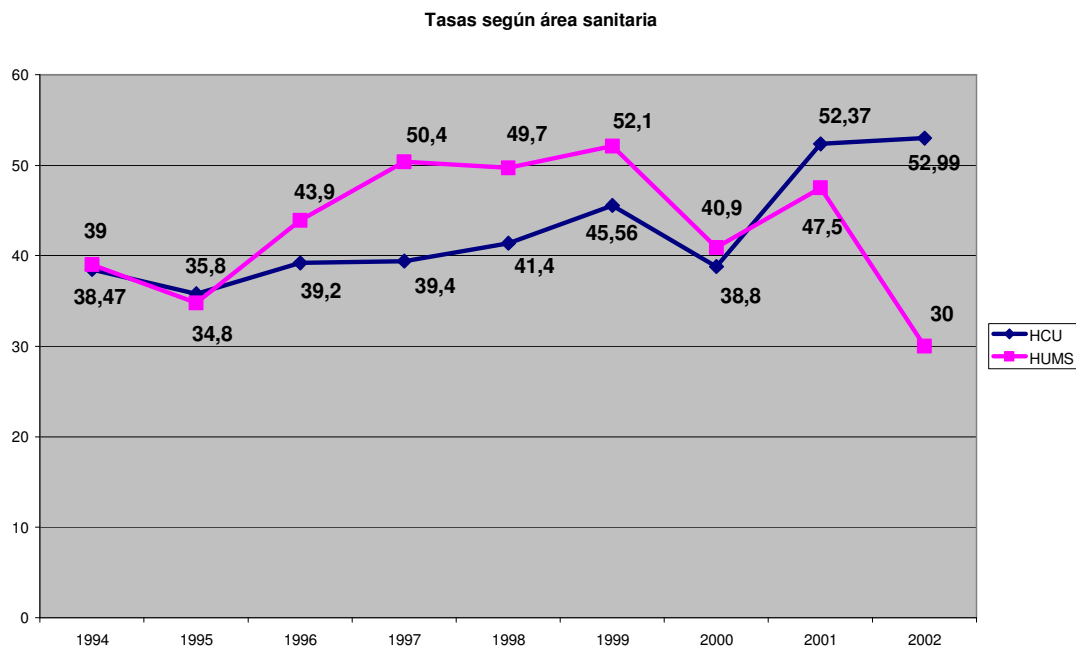


Figura 16

En global, las tasas de incidencia de tumor vesical ajustadas a la población europea presentan un rango de valores similares en las dos áreas sanitarias estudiadas, a excepción del año 2002 en el que es manifiesto el descenso en el grupo del Servet y un leve ascenso en el del Clínico.

3. ESTUDIO DE ESTIMACIÓN DE RIESGO DE TUMOR VESICAL Y TABACO

El estudio para la estimación del riesgo de aparición de tumor vesical realizado mediante un estudio caso-control en pacientes fumadores en nuestra área sanitaria presenta: un tamaño muestral de 538 pacientes con una precisión de 0.30, nivel de confianza de 0.95, proporción de la muestra en el grupo de referencia de 0.5, proporción de exposición del grupo de referencia de 0.48 y del experimental de 0.71.

Con estos datos se calculó el cociente de probabilidad de presentar tumor vesical por exposición al tabaco: (figura 17)

	Casos	Controles	total
Tabaco: sí	192	131	323
Tabaco: no	77	138	215
			538

		Frecuencia		Odds ratio	IC 95%
		Control	Casos		
Tabaco	No	138	77	2,62	1,81-3,3
	Si	131	192		

Figura 17

Con lo que se concluye que los pacientes que han presentado en algún momento de su vida el hábito tabáquico independientemente de la duración e intensidad, presentan un riesgo de padecer tumor vesical 2,6 veces mayor que aquellos que no han fumado.

4. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE TODOS LOS TUMORES VESICALES DIAGNOSTICADOS DURANTE EL PERIODO A ESTUDIO

Se exponen a continuación en los pacientes diagnosticados de tumor vesical en el periodo a estudio la distribución de las siguientes variables:

4 a. Características clínicas:

- Sexo
- Edad al diagnóstico
- Grupos edad (menor o 65 años y mayor 65 años)
- Hábito tabáquico:
 - a) Según sexo
 - b) Según edad
- Consumo alcohol
- Ocupaciones de riesgo
- Medio vivienda
- Presentación clínica
- Método de diagnóstico
- Número RTU por paciente
- Presencia de tumor de vías urinarias altas
- Realización de cistectomía

4 b. Características patológicas:

- Extirpe anatomopatológica del tumor
- Estadio T en 1ª RTU
- Infiltrantes en 1ª RTU
- Grado tumoral en 1ª RTU
- Lesiones mucosa asociadas
- Multifocalidad
- Localización
- Diámetro máximo
- Estatus p53 y Ki 67

4 a. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

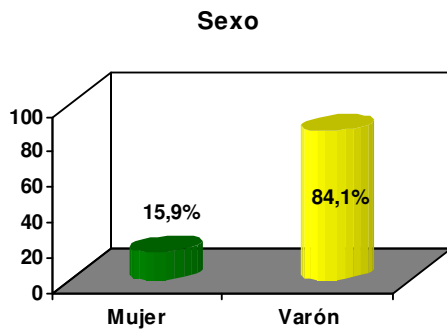
En la valoración descriptiva de las características clínicas del conjunto de los tumores vesicales diagnosticados por primera vez en el periodo a estudio en el Hospital Universitario Miguel Servet, la muestra fue de 1.024 pacientes, seguidos durante una mediana de 47,36 meses. (Figura 18)

		Estadístico
Seguimiento	Mediana	47,3667
	Varianza	1124,833
	Desv. típ.	33,5385
	Mínimo	1,07
	Máximo	138,17
	Rango	137,10
	Amplitud intercuartil	51,5667



Figura 18

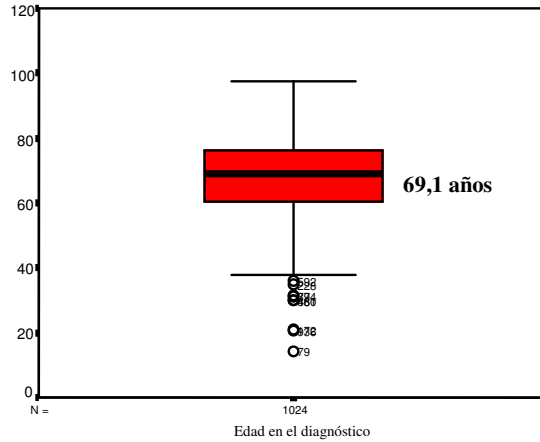
Destaca el predominio del **sexo** masculino en el total de los pacientes (84,1%). (Figura 19).



	Pacientes
Mujer	163 (15,9 %)
Varón	861 (84,1%)
	1.024

Figura 19

Respecto a la **edad** que presentan los pacientes en el momento del diagnóstico presentan una mediana de 69,11 años. (Figura 20)



		Estadístico
	Mediana	69,11
	Varianza	136,691
	Desv. típ.	11,69
Edad en el momento del diagnóstico	Mínimo	14
	Máximo	98
	Rango	83
	Amplitud intercuartil	16,00
	Curtosis	,545

Figura 20

Si clasificamos a los pacientes como en estudios recientes realizados por la Asociación Europea de Urología , según tengan **65 años o más**, se evidencia un diagnóstico de tumor vesical primario mayor en el grupo de más edad. (Figura 21)

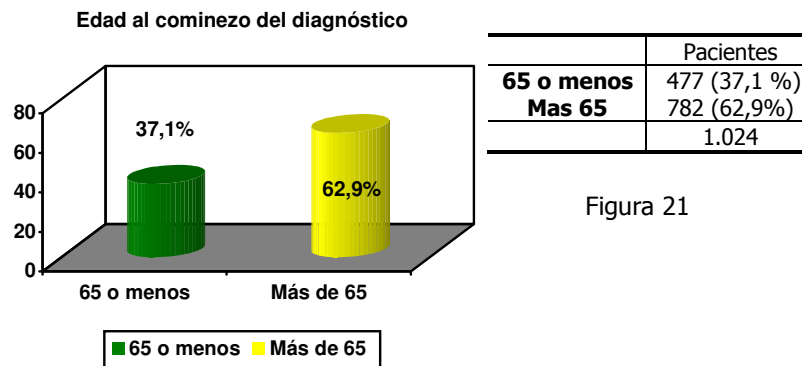


Figura 21

Un hábito relacionado con el tumor vesical como el **tabaco** registrado en 754 pacientes aparecía en un 72% de los pacientes. (Figura 22)

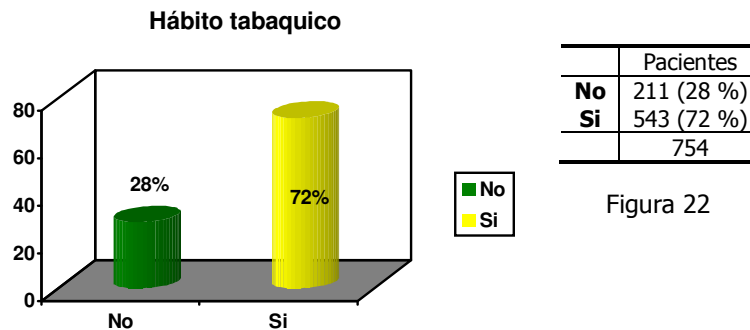
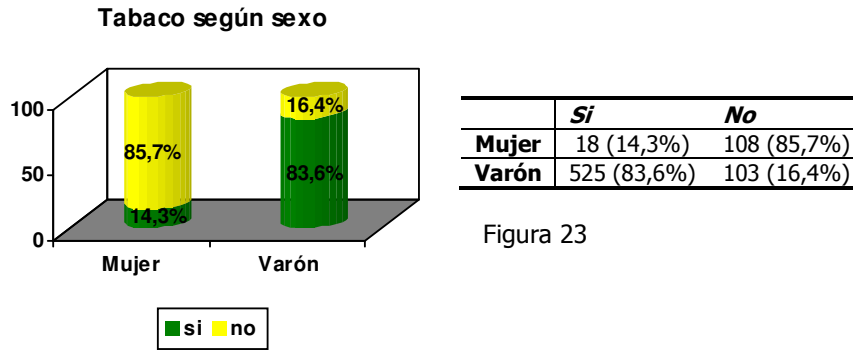


Figura 22

Al estudiar la distribución de la presencia del hábito tabáquico con el sexo, se observa una mayor aparición del mismo en el sexo masculino (83,6 %) y mucho menor en las mujeres (14,3 %) con diferencias estadísticamente significativas (Chi-cuadrado, p: 0,000). (Figura 23)



Se realiza la valoración del consumo de tabaco según la edad en el momento del diagnóstico, evidenciándose existencia del hábito tabáquico en pacientes de menor edad (Chi-cuadrado, p: 0,000). (Figura 24)

		Tabaquismo		Estadis.
Edad al diagnóstico	No	Mediana		71,78
		Varianza		151,718
		Desviación st.		12,317
		Mínimo		14
		Máximo		93
		Rango		78
		Rango Interquartil		18
		SI	Mediana	
	Varianza			129,705
	Desviación st.			11,389
	Mínimo			21
	Máximo			98
	Rango			77
			Rango Interquartil	

	Edad en el diagnóstico
Mann-Whitney U	40891,000
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

Figura 24

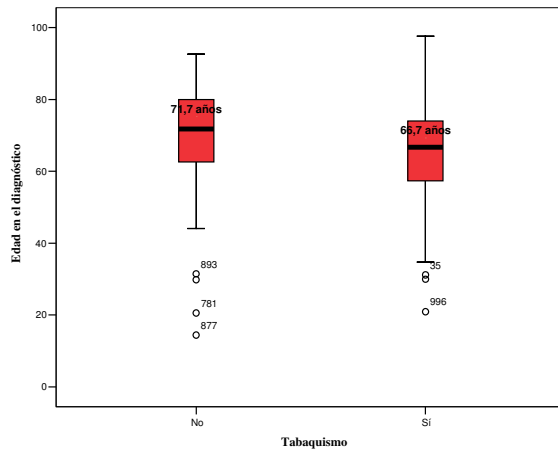
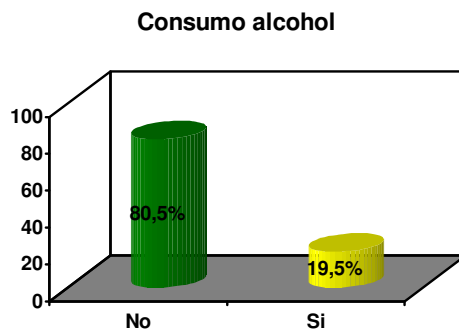


Figura 24

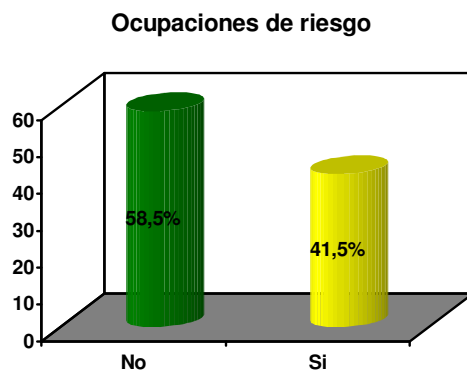
En cuanto al registro de la presencia del consumo de **alcohol** en los pacientes a estudio se pone de manifiesto en un 19,5 % de aquellos en los que se valoró este dato. (Figura 25)



Pacientes	
No	586 (80,5 %)
Si	142 (19,5 %)
728	

Figura 25

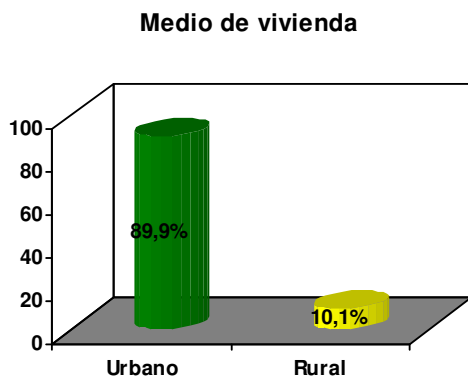
Valoradas como **ocupaciones de riesgo** determinadas profesiones reflejadas en la literatura con mayor riesgo de padecer tumor vesical, como se expone en el apartado de material y métodos, se observa la presencia de alguna de ellas en el 41,5 % de los pacientes que tenían este registro. (Figura 26)



Pacientes	
No	353 (59%)
Si	250 (41%)
603	

Figura 26

La procedencia mayoritaria según la vivienda de los pacientes estudiados durante la mayor parte de su vida es del **ámbito urbano** (89,9 %). (Figura 27)



	Pacientes
Urbano	817 (89,9%)
Rural	92 (10,1%)
	909

Figura 17

La **presentación clínica** mas frecuente por la que el paciente comienza el estudio es la macrohematuria (76,3%) y por clínica de tracto urinario inferior (10,5 %). (Figura 28)

	Frecuencia	Porcentaje válido
Microhematuria	25	3,3
Macrohematuria	581	76,3
STU inferior	80	10,5
Incidental (ECO, UIV)	73	9,6
Cirugía prostática	2	,3
Total	761	100,0

Figura 28

Respecto al **método de diagnóstico**, en más de la mitad de los pacientes el tumor vesical es diagnosticado mediante ecografía (56,1 %). (Figura 29)

	Frecuencia	Porcentaje
A Patológica	6	,8
Ecografía	402	56,1
UIV	161	22,5
RTU	55	7,7
Cistoscopia	87	12,1
TAC	6	,8
Total	717	100,0

Figura 29

La mediana de **resecciones transuretrales** que se realiza por paciente es de 1. En un 52,7% se realizo una resección; en el 26,2% se realizaron 2 y en el resto más de 2. (Figura 30)

		Estadístico
Número RTU realizadas	Mediana	1,00
	Varianza	1,388
	Desv. típ.	1,18
	Mínimo	1
	Máximo	9
	Rango	8
	Amplitud inter.	1,00

Nº RTU por pacientes

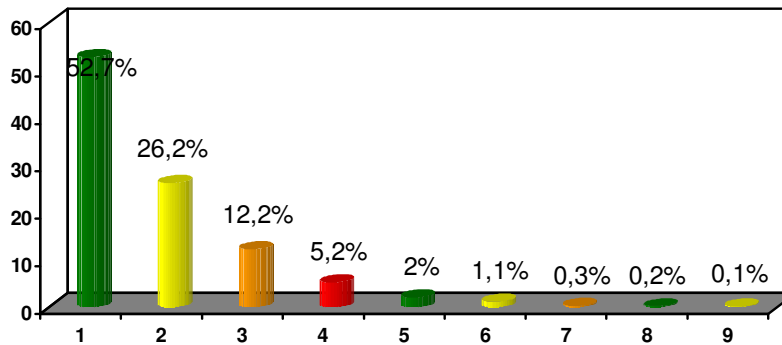


Figura 30

De todos los pacientes diagnosticados de tumor vesical a un 3,5% se les ha practicado nefroureterectomía en algún momento del seguimiento, por la presencia de tumor de vías urinarias altas. (Figura 31)

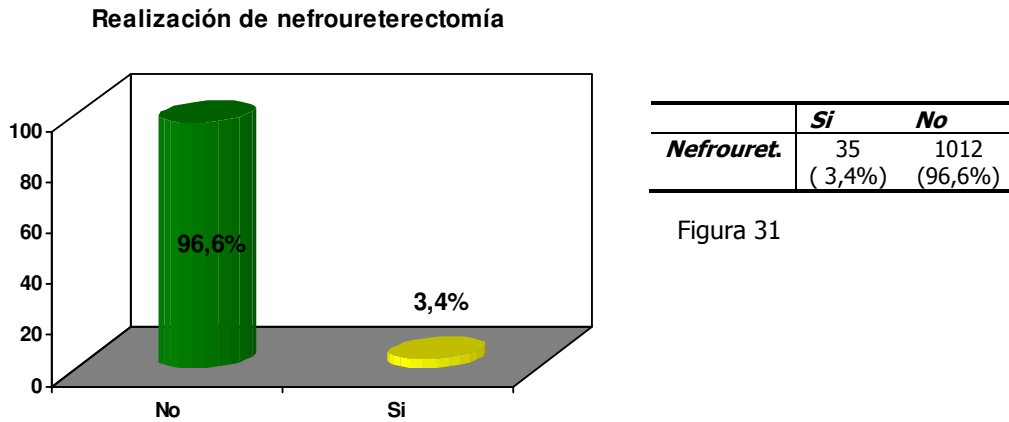


Figura 31

De todos los tumores vesicales diagnosticados por primera vez en el periodo a estudio se realizó cistectomía en un 16%. (Figura 32)

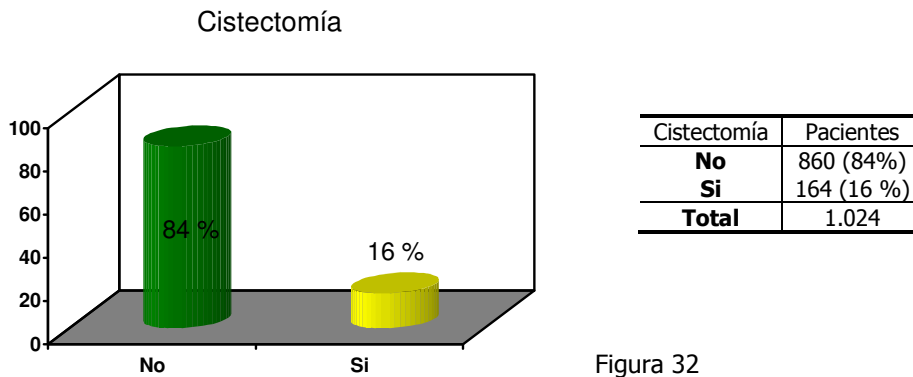


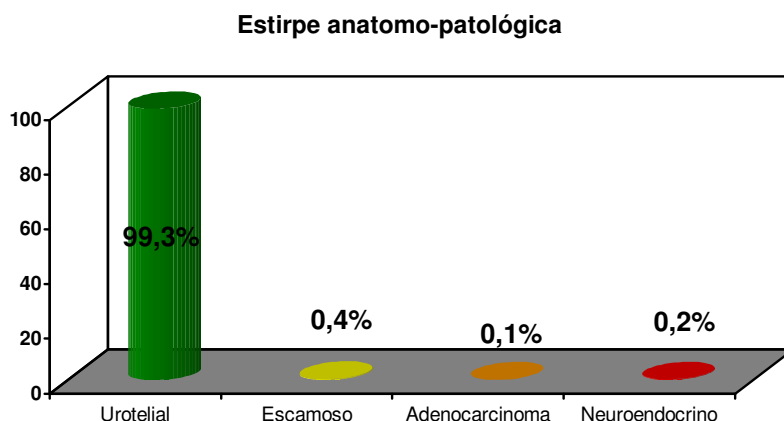
Figura 32

4 b. CARACTERISTICAS PATOLOGIAS:

De todos los tumores vesicales diagnosticados en este periodo la **estirpe anatomopatológica** predominante es el tipo urotelial con el 99,3 % de los mismos, y un pequeño porcentaje de otras estirpes como son: adenocarcinoma, escamoso y neuroendocrino. (Figura 33)

Estirpe AP	Numero	Porcentaje
Urotelial	1017	99,3 %
Escamoso	4	0,4 %
Adenocarcinoma	1	0,1 %
Neuroendocrino	2	0,2 %

Figura 33

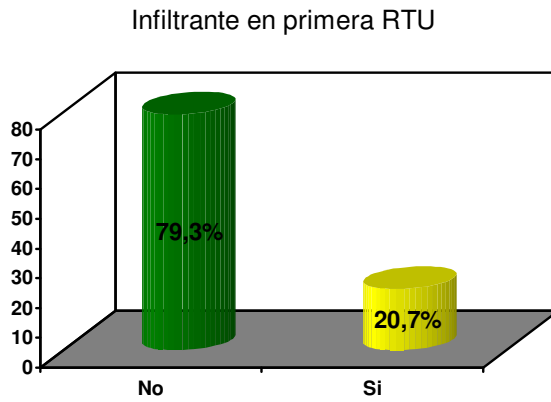


El **estadio patológico** según la clasificación TNM 2002 con el que debutan los pacientes estudiados es de un 51,6 % en estadio T1. (Figura 34)

Estadio	Frecuencia	Porcentaje
Ta	265	25,9
T1	528	51,6
T2	185	18,1
T3	22	2,1
T4	5	,5
Tis	8	,8
Displasia	11	1,1
Total	1024	100,0

Figura 34

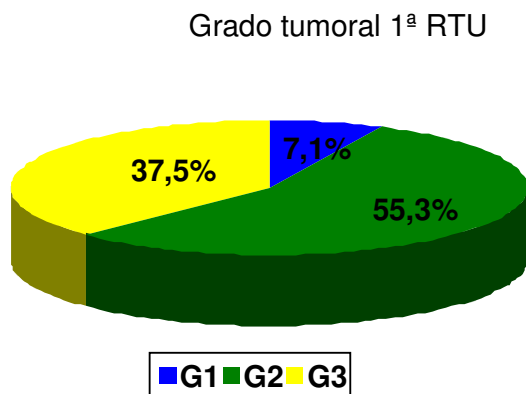
Valorando estos datos se observa que el porcentaje de pacientes que debutan como tumor vesical **infiltrante** (estadios patológicos: T2, T3, T4) es de un 20,7%. (Figura 35)



	Pacientes
Infiltrante	212 (20,7%)
Superficial	812 (79,3%)
	1024

Figura 35

Más de la mitad de los pacientes diagnosticados por primera vez de tumor vesical presentan un **grado tumoral** moderadamente diferenciado (55,3%). (Figura 36)



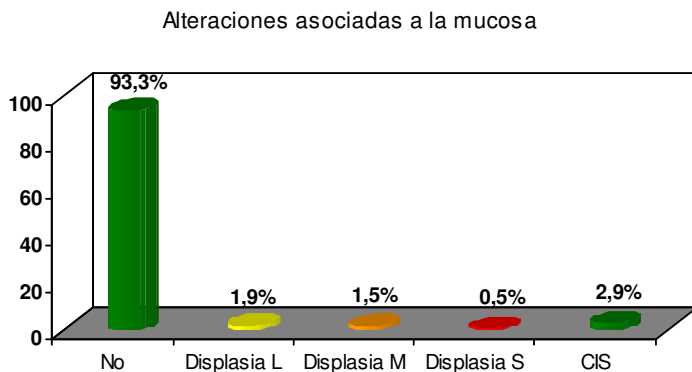
	Pacientes
G1	70 (7,1%)
G2	544 (55,3 %)
G3	369 (37,5 %)
	983

Figura 36

Dentro de las características patológicas del tumor inicial la mayoría (93,3%) no presentan **lesiones asociadas de la mucosa vesical**, sólo un 3,1% presentan cis añadido, ya sea éste focal o multifocal. (Figura 37)

	Alteraciones mucosa
No	955 (93,3%)
Displasia leve	19 (1,9%)
Displasia moderada	15 (1,5 %)
Displasia severa	5 (0,5%)
Cis (focal o multif)	30 (2,9%)

Figura 37



De los pacientes en los que se obtiene el dato de la presencia de multifocalidad en la primera RTU, el 24 % lo presentan. (Figura 38)

	Pacientes
No	624 (76 %)
Si	198 (24 %)
desconocido	202

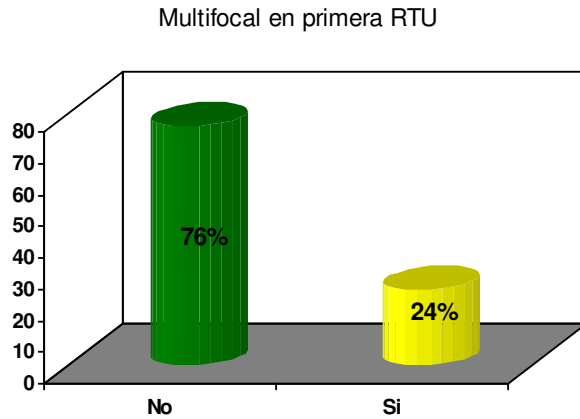
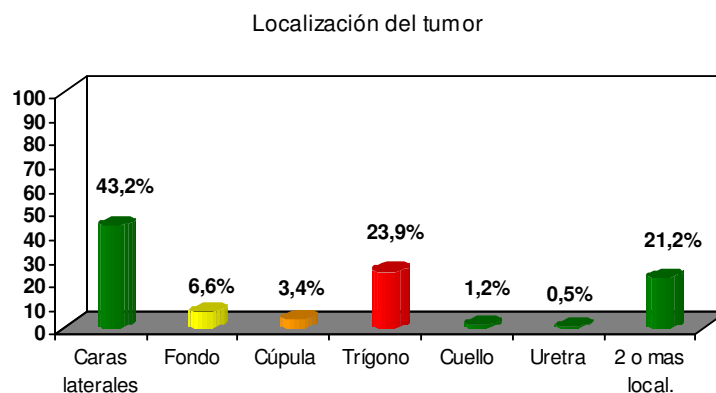


Figura 38

La **localización** mas frecuente de aparición del tumor vesical es en las caras laterales de la vejiga, seguida del trígono (incluyendo en ésta la zona de los meatos ureterales). (Figura 39)

	Porcentaje
Caras laterales	243 (43,2 %)
Fondo	37 (6,6 %)
Cúpula	19 (3,4%)
Trígono (incluido OOUU)	134 (23,9%)
Cuello	7 (1,2%)
Uretra prostática	3 (0,5 %)
2 o más localizaciones	119 (21,2%)
Desconocido	462

Figura 39

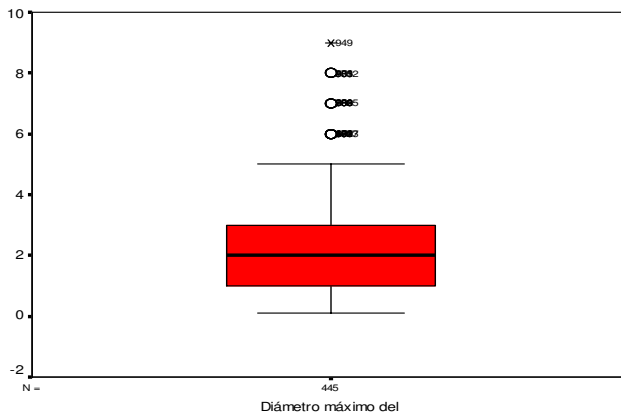


Los tumores vesicales presentaban una mediana de diámetro máximo de 2 cm. con una desviación estándar de 1,59, por la significación estadística se rechaza la hipótesis nula de la normalidad. (Figura 40)

		Estadístico
Diámetro máximo del tumor	Mediana	2,000
	Varianza	2,544
	Desv. típ.	1,595
	Mínimo	,1
	Máximo	9,0
	Rango	8,9
	Amplitud Inter.	2,000

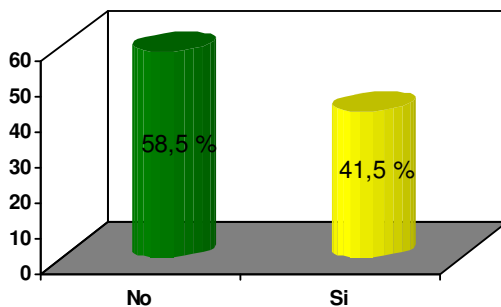
		Kolmogorov-Smirnov	
		Estadístico	Sig.
Diámetro máx.		,210	,000

Figura 40



De los tumores vesicales en los que se determinaba la existencia del gen **p53**, en el 58,5% era negativo. (Figura 41)

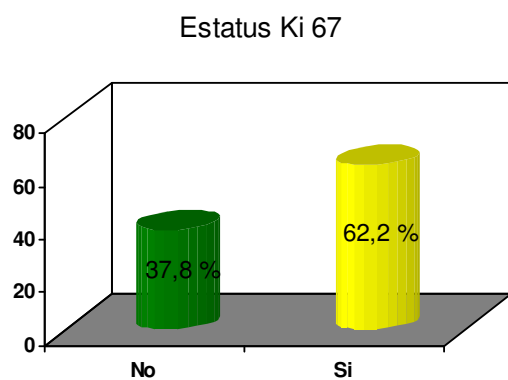
Estatus p53



p 53	Numero	Porcentaje
Negativo	281	58,5 %
Positivo	199	41,5 %
Desconocido	544	
Total	1024	

Figura 41

En cuanto al **estatus Ki67**, en los tumores en los que estaba reflejado esta determinación, se presentaba en el 62,2 %. (Figura 42)



Ki 67	Numero	Porcentaje
Negativo	14	37,8 %
Positivo	23	62,2 %
Desconocido	987	
Total	1024	

Figura 42

5. DETERMINACIÓN DE MODELO PREDICTIVO DE RECIDIVA, PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA DEL TUMOR VESICAL SUPERFICIAL

5 a. Estudio de la recidiva tumoral:

- No paramétrico
- Modelización
- Diagnósis de los modelos

5 b. Estudio de la progresión tumoral:

- No paramétrico
- Modelización
- Diagnósis de los modelos

5 c. Estudio de la supervivencia cáncer específica:

- No paramétrico
- Modelización
- Diagnósis de los modelos

5 a. ESTUDIO DE LA RECIDIVA TUMORAL

Se ha realizado una estadística descriptiva de todas las variables que a continuación se exponen reflejando la frecuencia de sucesos en las distintas clases y estudiando su posible relación (Chi-cuadrado, U Mann-Whitney).

Además, se ha llevado a cabo un análisis univariante mediante la elaboración de curvas de Kaplan-Meier, aplicando el test de log-rank, para evidenciar si influye o no cada variable en la curva de supervivencia referente a la recidiva, y posteriormente se realizará del mismo modo para la progresión tumoral y la supervivencia cáncer específica.

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	245	30,2%
	Censurado	245	30,2%
	Total	490	60,3%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	322	39,7%
	Total	322	39,7%
Total		812	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo hasta recurrencia

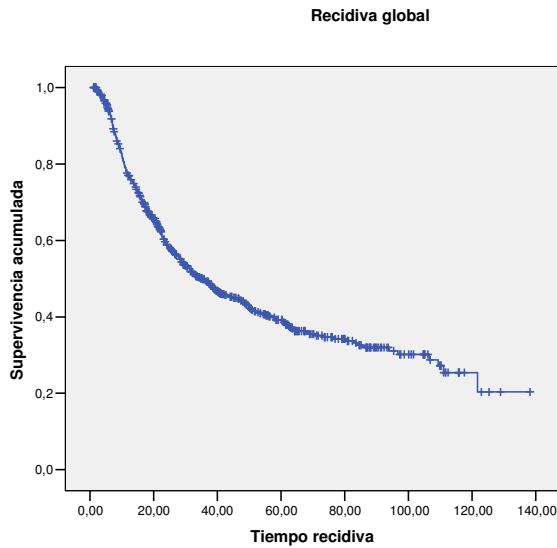
ESTUDIO DESCRIPTIVO NO PARAMÉTRICO

El estudio descriptivo de la recidiva tumoral se ha realizado respecto a las siguientes variables de forma individual:

- Recidiva global
- Sexo
- edad
- multifocalidad
- adyuvancia
- estadio (Ta, T1)
- grado tumoral

- existencia de G3 (vs. G1-2)
- existencia estadio T1G3 con o sin cis
- tabaco
- grupos de riesgo de AEU

De los tumores vesicales diagnosticados como tumor vesical superficial la mediana de tiempo de **recidiva global** es de 35,46 meses. (Figura 42)



Mediana			
Estim.	Error st.	95% Inter. confianza	
		Inf.	Sup.
35,46	3,33	28,93	41,99

Figura 42

Si se valora el tiempo de recidiva **según el sexo** se observa que recidivan en menor tiempo las mujeres, 31,07 meses, frente a los 37,03 del varón, sin demostrarse una diferencia estadísticamente significativa. (Figura 43)

Sexo	Mediana			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
Mujer	31,067	6,518	18,291	43,842
Varón	37,033	4,149	28,901	45,165
Global	35,467	3,330	28,939	41,994

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,145	1	,285

Figura 43

Sexo	Total	Eventos	Censurados	Porcentaje eventos
Mujer	118	63	55	55,4%
Varón	605	336	269	55,5%
Total	723	399	324	55,1%

Resumen del proceso de datos

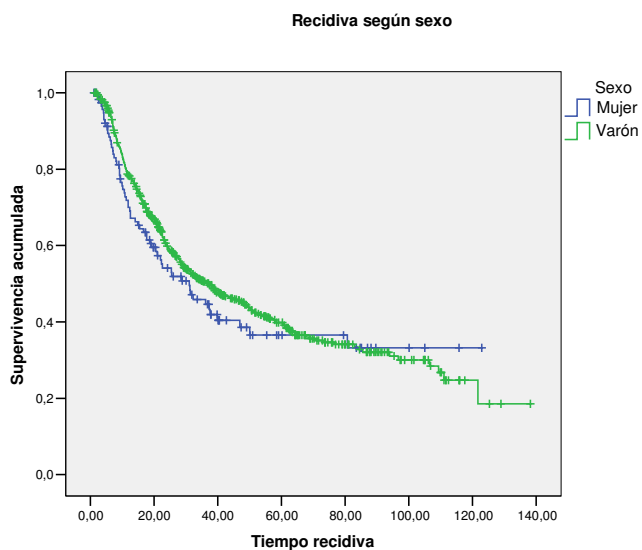


Figura 43

Tampoco existen diferencias respecto a la mediana del tiempo de recidiva tumoral según la **edad** en la que se diagnostica el tumor vesical. (Figura 44)

	Recidiva		Estadist.
Edad al diagnos tico	No	Mediana	68,26
		Varianza	147,522
		Desv. típ.	12,15
		Mínimo	14
		Máximo	93
		Rango	79
		Amplitud intercuart.	16,78
	Si	Mediana	68,02
		Varianza	136,560
		Desv. típ.	11,69
		Mínimo	21
		Máximo	91
		Rango	70
		Amplitud intercuart.	15,76

Figura 44

	Edad diagnóstico
U de Mann-Whitney	79768,000
W de Wilcoxon	159568,000
Z	-,786
Sig. asintót. (bilat.)	,432

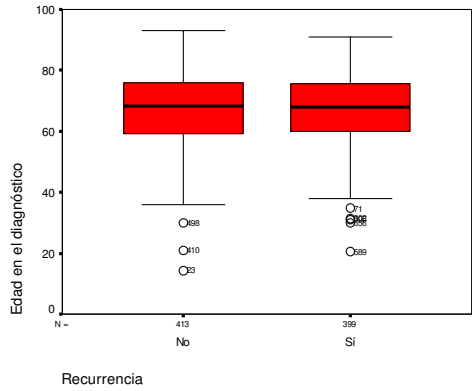


Figura 44

Y tampoco la presencia de **multifocalidad** produce un retraso en la mediana de tiempo de aparición de la recidiva .(Figura 45)

Multifocalidad	Mediana			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza inferior	superior
No	50,60	11,27	28,51	72,69
Sí	38,33	6,79	25,03	51,64

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,40	1	,065

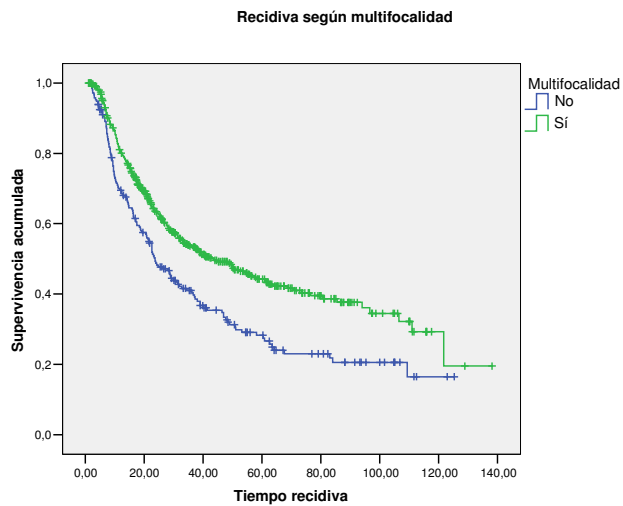


Figura 45

Multifocalidad	Total	Eventos	Censurados	Porcentaje eventos
No	276	126	150	45,6%
Sí	235	127	108	54,04%
Total	511	253	258	49,5%

Resumen del proceso de datos

El **tratamiento adyuvante** administrado retrasa la aparición de una recidiva tumoral de una manera estadísticamente significativa.(Figura 46)

Adyuvancia	Mediana			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
No	28,600	3,371	21,994	35,206
Sí	45,067	4,790	35,678	54,456
Global	35,467	3,330	28,939	41,994

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,939	1	,015

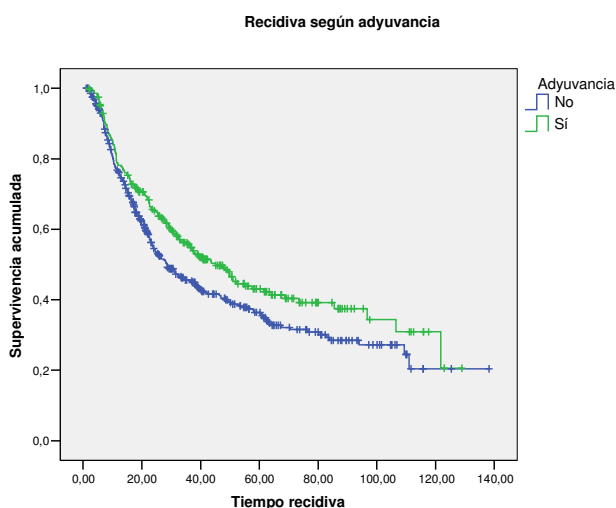


Figura 46

Por el contrario el **estadio tumoral** con el que debuta el tumor no modifica el tiempo hasta la aparición de recidiva tumoral de manera estadísticamente significativa. (Figura 47)

Estadio	Mediana			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			Inferior	Superior
Ta	38,333	4,712	29,098	47,568
T1	32,467	4,621	23,409	41,525
Global	35,467	3,547	28,515	42,418

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,186	1	,666

Figura 47

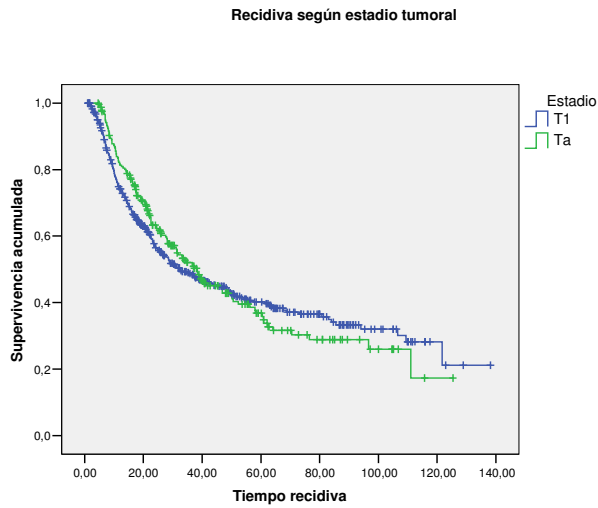


Figura 47

Evaluando la recidiva según el **grado tumoral** que presente en el primer diagnóstico se observa que los tumores más indiferenciados presentan un tiempo hasta la recidiva mayor pero sin demostrarse diferencias estadísticamente significativas.(Figura 48)

Grado tumoral	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
Bien diferenciado	47,803	5,268	37,479	58,128
Mod. diferenciado	56,288	2,874	50,654	61,921
Indiferenciado	70,787	4,776	61,427	80,147
Global	59,318	2,504	54,410	64,227

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,899	2	,086

Figura 48

Grado tumoral	Total	Eventos	Censurados	Porcentaje eventos
G1	64	45	19	70,3%
G2	480	273	207	56,8%
G3	154	66	88	42,8%
Total	698	384	314	55,0%

Resumen del proceso de datos

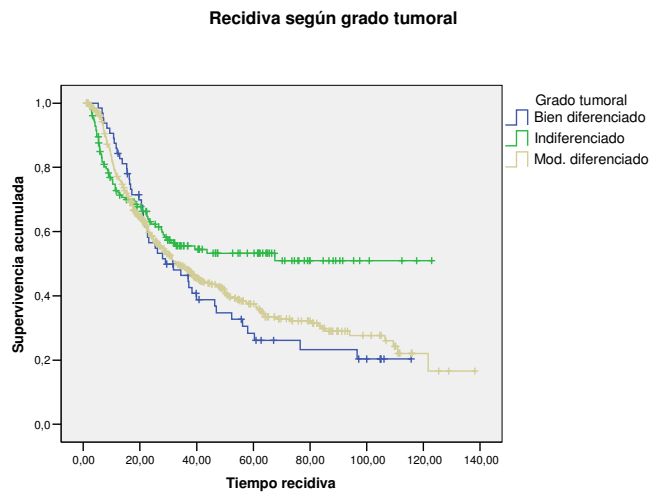


Figura 48

Si valoramos el **grado tumoral indiferenciado** frente a no tenerlo, éste por sí sólo, retrasa el tiempo de aparición de la recidiva. (Figura 49)

Grado G3	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
No	55,423	2,642	50,244	60,602
Sí	70,787	4,776	61,427	80,147
Global	59,318	2,504	54,410	64,227

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,530	1	,033

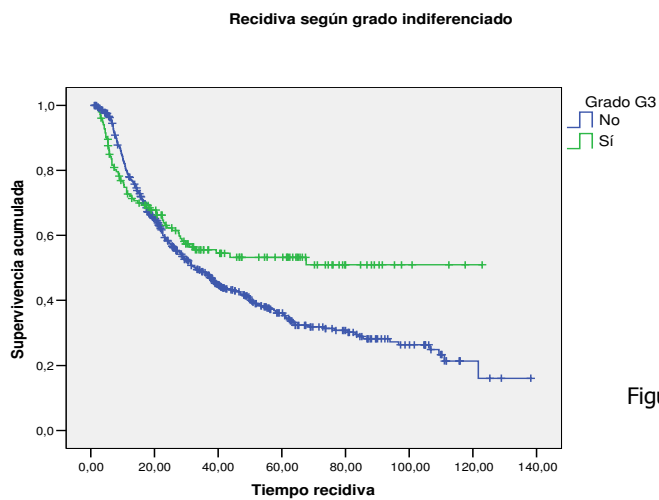


Figura 49

El debut o no del tumor vesical presentando estadio **T1 G3 con o sin Tis**, influye en el tiempo de aparición de la recidiva tumoral, retrasándose en aquellos que debutan con T1 G3.(Figura 50)

Estadio	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
No T1G3	55,437	2,571	50,398	60,475
T1G3 sin Tis	68,840	5,238	58,574	79,107
T1G3 con Tis	95,126	14,082	67,526	122,727
Global	58,958	2,458	54,140	63,776

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,295	2	,043

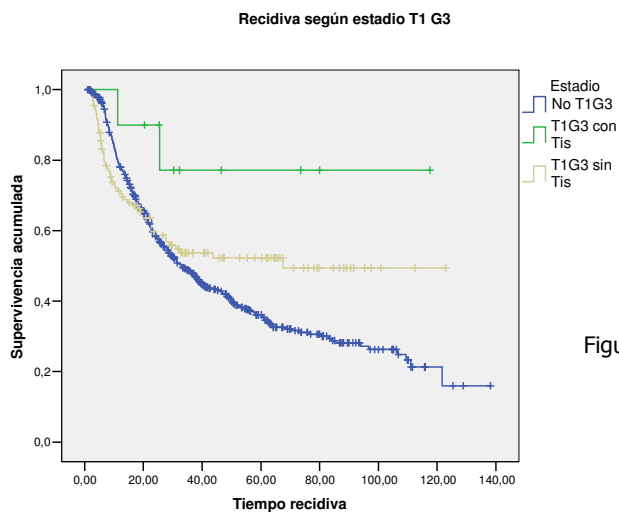


Figura 50

Estadio tumoral	Total	Eventos	Censurados	Porcentaje eventos
No T1G3	581	339	242	67,2%
T1G3 sin Tis	132	58	74	43,9%
T1G3 con Tis	10	2	8	20%
Total	723	399	324	55,1%

Resumen del proceso de datos

Al contrario, no se demuestra que el **hábito tabáquico** influya en la aparición de la recidiva tumoral. (Figura 51).

Tabaquismo	Mediana			
	Estimad	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
No	32,300	6,902	18,772	45,828
Sí	41,267	5,095	31,280	51,253
Global	39,300	3,905	31,646	46,954

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,221	1	,269

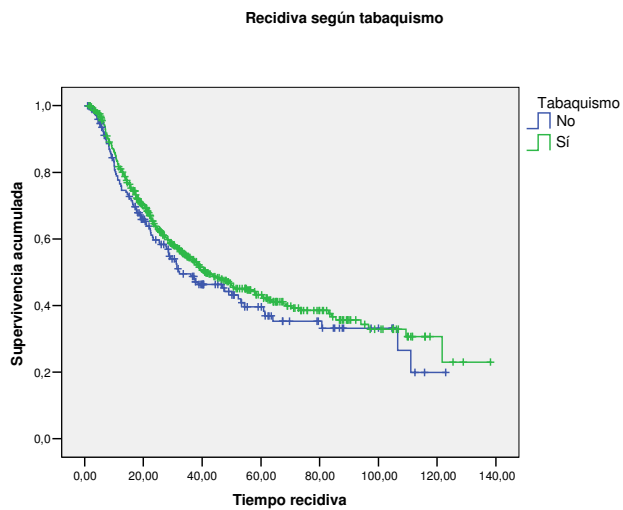


Figura 51

Tabaco	Total	Eventos	Censurados	Porcentaje eventos
No	176	95	81	54%
Si	461	236	225	51,2%
Total	637	331	306	51,9%

Resumen del proceso de datos

Los **grupos de riesgo de recidiva y progresión** definidos por la EAU demuestran diferencias en la aparición de recidiva, observando una mediana de tiempo hasta la aparición de recidiva mayor en los de alto riesgo. (Figura 52).

Grupos riesgo EAU	Mediana			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
Bajo riesgo	36,667	4,159	28,515	44,818
Riesgo moderado	26,433	4,525	17,564	35,303
Alto riesgo	42,167	11,599	19,433	64,900
Global	35,467	3,330	28,939	41,994

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,556	2	,023

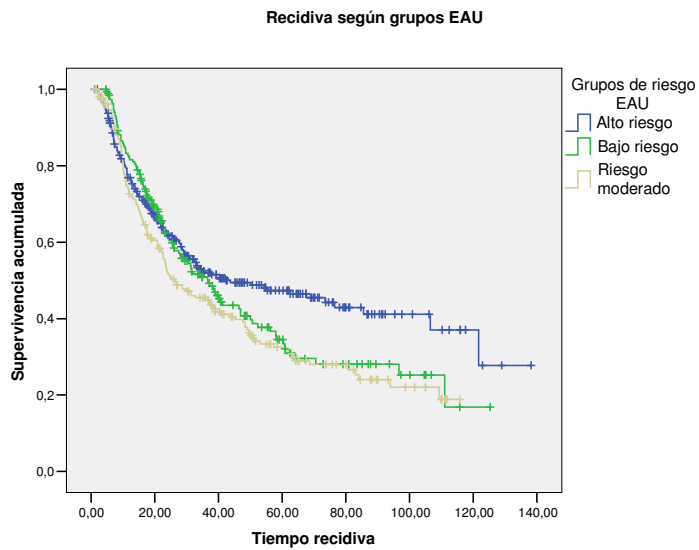


Figura 52

MODELIZACION

Si en la anterior sección se estudiaba la influencia de las distintas variables en la recidiva, ahora se pretende encontrar un modelo con aquellas variables que presenten capacidad predictiva, pudiendo además cuantificar su influencia en la aparición de un nuevo tumor vesical.

Realizando la estimación del modelo predictivo introduciendo las variables significativas a estudio, paso por paso, se obtiene el siguiente resultado.(Figura 53)

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
EDADDIAG	,012	,006	3,852	1	,050	1,012
GRADO_1			12,185	2	,002	
GRADO_1(1)	-,396	,229	2,996	1	,083	,673
GRADO_1(2)	-,949	,286	11,048	1	,001	,387
MULTIFOC	,298	,134	4,972	1	,026	1,348

Figura 53

De esta tabla se deduce que las variables significativas son el **grado** y la **multifocalidad tumoral**, y casi la **edad al diagnóstico**.

Además, de los tres valores que toma la variable grado tumoral, sólo el '3=indiferenciado' presenta una diferencia significativa, se puede considerar diferente de 0 con respecto al de base '1=Bien diferenciado'.

Se observa que para los pacientes que presentan un tumor indiferenciado al diagnóstico el riesgo de recidivar disminuye en casi un 60%.

Mientras que el riesgo que presentan aquellos pacientes que debutan con un tumor vesical multifocal aumenta hasta en un 35%.

La edad al diagnóstico demuestra diferencias estadísticamente significativas observándose el aumento del riesgo en algo más de un 1% por cada año de

edad que pasa, es decir un paciente de 60 años tendría 1,1 veces más de riesgo de recidiva que uno de 50.

También se estimó el modelo seleccionando las variables mediante el método *ENTER* en SPSS ,es decir, compitiendo todas al mismo tiempo por el riesgo a estudio, obteniéndose el mismo modelo con alguna diferencia numérica sin importancia. Ver apéndice.

DIAGNOSIS DEL MODELO

A continuación se expone una breve diagnosis del modelo obtenido, con el objetivo de comprobar si el modelo de riesgo proporcional es apropiado para llevar a cabo la modelización de los datos y por lo tanto, comprobar si es posible utilizarlo con fines predictivos.

Para realizar esta diagnosis vamos a considerar los gráficos Log Minus Log (LML), el gráfico de los residuos de Schoenfeld frente al logaritmo de la supervivencia y un test que confirme que no existe relación lineal entre ambas variables.

Se realiza en primer lugar el gráfico Log Minus Log (LML) de la función de supervivencia: $\ln(-\ln S(t, x))$, frente al tiempo t para cada uno de los valores de la covariable.

Si el modelo de riesgos proporcionales es correcto, se debería apreciar curvas LML casi paralelas (a la misma distancia en el eje Y) independientemente del tiempo t , para cada valor de la covariable en cuestión.

En el caso de la variable **grado tumoral** (figura 54):

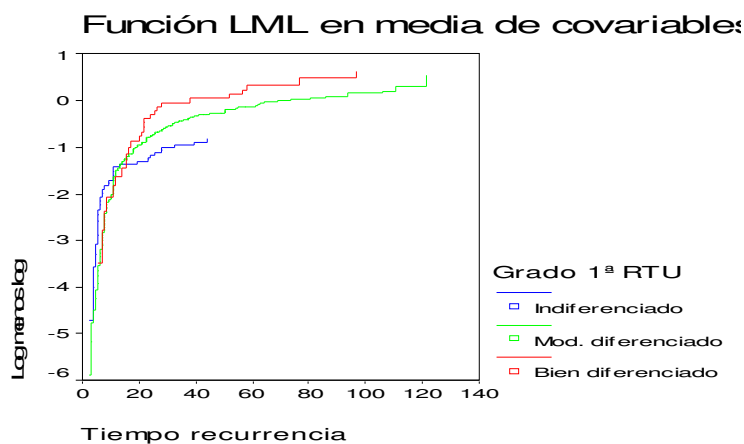


Figura 54

Se observa como las curvas se cruzan con lo que en principio, el modelo de Cox no sería el más apropiado.

Para la variable **Multifocalidad** (figura 55) se observa que las curvas son prácticamente paralelas, con lo que el modelo parece ser apropiado.

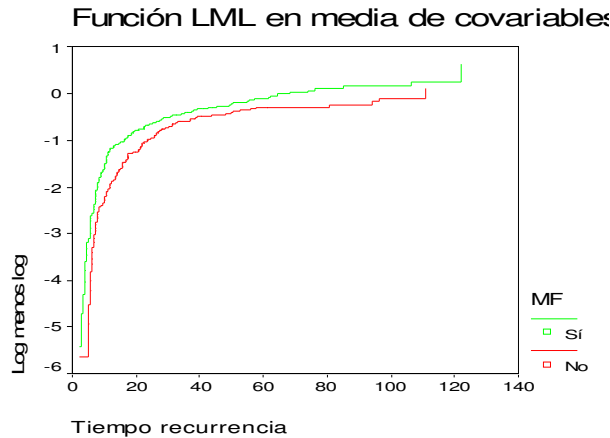


Figura 55

Para determinar estadísticamente si el modelo es apropiado se estudian los residuos que produce el ajuste del modelo. La dificultad de definir residuos, es decir, el componente de una observación que no puede ser explicada por el modelo, estriba en que en el caso del modelo de riesgos proporcionales de Cox, el objeto que se modela no es una observación aleatoria como en regresión, sino una función de riesgo, algo que depende de las observaciones en una forma más complicada que una mera relación lineal. Además, en nuestro contexto, algunas de las observaciones tienen censura, es decir, para algunas observaciones sólo se dispone de información parcial. Todos estos problemas hacen que para el modelo de regresión de Cox existan diversas definiciones de residuos.

Los residuos que vamos a emplear son los residuos de Schoenfeld⁸⁰ y se definen como:

$$r(i,j) = x(i,j) - x(j,t_i,b)$$

Donde i depende del individuo, j de la covariable de que se trate, y $x(j,t_i,b)$ es un promedio que depende de los individuos en riesgo en instante t_i

Si los residuos de Schoenfeld dependen del tiempo, el modelo de riesgos proporcionales no es el apropiado en el caso de la variable estudiada.

La diagnosis se va a realizar mediante los gráficos de estos residuos frente al logaritmo del tiempo($\ln(t)$) y mediante el estudio de la relación lineal entre los mismos.

Cuando los datos se ajustan bien al modelo propuesto, en este gráfico se debería observar una banda de puntos más o menos horizontal sin estructura alguna.

También se va a llevar a cabo un test para comprobar si se puede asumir que la pendiente de la recta de regresión entre $\ln(-\ln S(t, x))$, es decir el logaritmo de menos la supervivencia, y $\ln(t)$ es o no nula, ya que en ese caso en que esta pendiente no fuese nula, existiría relación entre ambas variables y por lo tanto el modelo de riesgos proporcionales de Cox no sería el exactamente apropiado, pudiendo ser conveniente introducir interacciones entre las covariables del modelo que sean significativas.

1. Los gráficos de residuos correspondientes a **edad** al diagnóstico (figura 56):

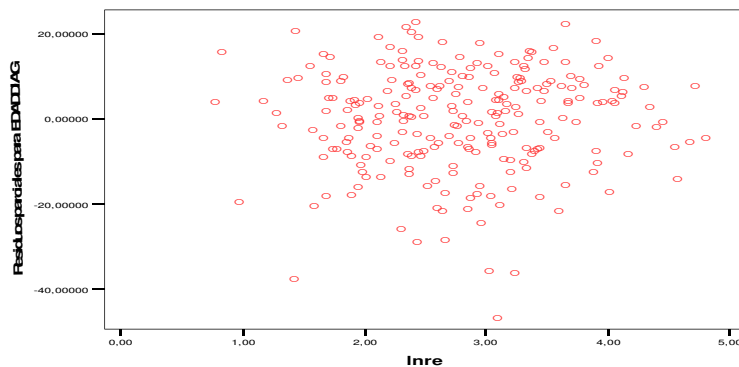


Figura 56

Como se puede observar, los residuos forman una nube de puntos casi horizontal, con lo que no dependen casi del tiempo.

La tabla ANOVA (figura 57) corrobora esa afirmación, ya que la significación es demasiado alta como para rechazar la hipótesis nula (la pendiente de la recta de regresión de los residuos frente al logaritmo del tiempo es cero, esto es: los

residuos no dependen del logaritmo del tiempo) con lo que se verifica la hipótesis de proporcionalidad del modelo de Cox.

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	25,466	1	25,466	,182	,670(a)
	Residual	34091,907	243	140,296		
	Total	34117,374	244			

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

b Variable dependiente: Residuos parciales para EDAD

Figura 57

Con lo que queda justificada la inclusión de **edad** en el momento del diagnóstico del tumor en el modelo.

2. Los gráficos de residuos correspondientes a **grado tumoral**:

Grado tumoral 1 (1), moderadamente diferenciado respecto a bien diferenciado, (figura 58).

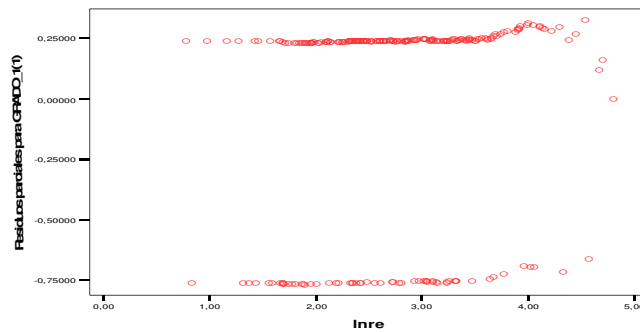


Figura 58

Grado tumoral 1 (2), indiferenciado respecto a bien diferenciado (figura 59).

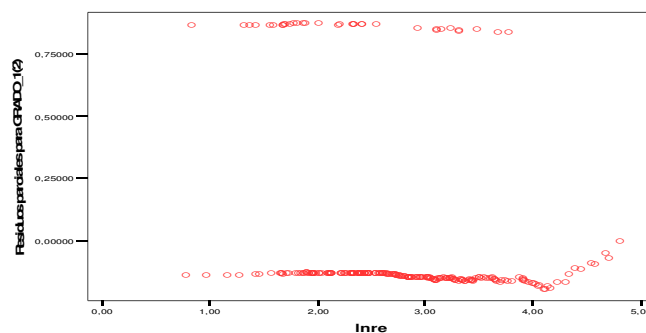


Figura 59

Se aprecia cierta dependencia de los residuos a lo largo del tiempo, ya que parece que al final crecen y no guardan paralelismo. También las tablas ANOVA indican lo mismo, ya que en ambos casos se rechaza la hipótesis nula. (Figura 60 y 61).

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1 Regresión	,931	1	,931	5,118	,025(a)
Total	45,145	244			

Figura 60

a Variables predictoras: (Constante), LNRE
b Variable dependiente: Residuos parciales para GRADO_1 (1)

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1 Regresión	2,087	1	2,087	18,524	,000(a)
Residual	27,376	243	,113		

Figura 61

a Variables predictoras: (Constante), LNRE
b Variable dependiente: Residuos parciales para GRADO_1 (2)

3. Los gráficos de residuos correspondientes **multifocalidad**, (figura 62):

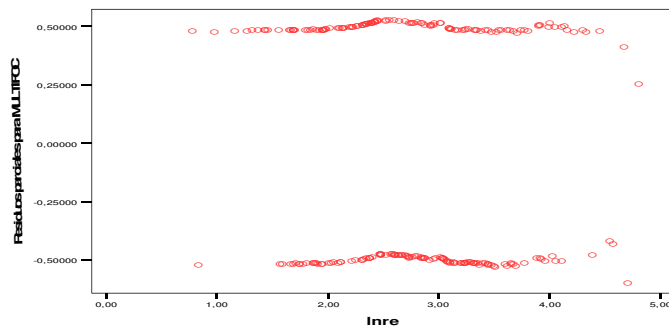


Figura 62

Se observa que los gráficos son prácticamente horizontales, y tabla ANOVA indica lo mismo (figura 63).

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1 Regresión	,572	1	,572	2,320	,129(a)
Residual	59,865	243	,246		
Total	60,437	244			

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

b Variable dependiente: Residuos parciales para MULTIFOC

Figura 63

Con lo que queda justificada la inclusión de la **multifocalidad** tumoral en el momento del diagnóstico en el modelo.

Como hemos visto, la variable **grado tumoral** presenta unos residuos que dependen del logaritmo del tiempo, por lo que no se ajusta a la hipótesis de proporcionalidad del modelo de Cox, sin embargo explorando modelos con interacciones, tampoco se encontró ninguno apropiado por lo que éste parece ser el mejor modelo que podemos obtener para los datos de que disponemos.

5 B. ESTUDIO DE LA PROGRESION TUMORAL

Durante el planteamiento del estudio de la evolución del tumor superficial hacia la infiltración de la capa muscular de la vejiga, se puso de manifiesto una tasa de censura muy alta y que además , la proporción de individuos para los que había datos faltantes, era muy grande, ver Figura 64. No obstante, dado el interés que supone tener un modelo predictivo para cuantificar el riesgo que tienen determinados pacientes para presentar un tumor infiltrante, se decidió llevar a cabo el estudio, siempre teniendo en cuenta que los resultados están sujetos a un gran número de datos faltantes y a una tasa de censura muy grande.

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	13	1,6%
	Censurado	454	55,9%
	Total	467	57,5%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	345	42,5%
	Total	345	42,5%
Total		812	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo hasta progresión

Figura 64

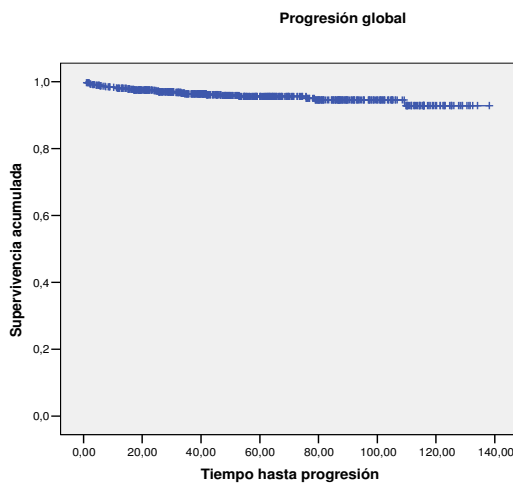
ESTUDIO DESCRIPTIVO NO PARAMÉTRICO

El estudio de la progresión de los tumores vesicales diagnosticados se ha realizado respecto a las siguientes variables:

- Progresión Global
- sexo
- edad
- multifocalidad
- adyuvancia
- estadio (Ta, T1)
- grado tumoral
- grado tumoral indiferenciado, G3 (vs. G1-2)

- estadio T1G3 con o sin cis
- existencia de recidiva a 3 meses
- tabaco
- grupos de riesgo de AEU

De los tumores vesicales diagnosticados como tumor vesical superficial el tiempo medio de progresión hacia tumores infiltrantes **global** es de 131,8 meses. (Figura 65)



		Media	
Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
		inferior	superior
131,818	1,208	129,451	134,186

Figura 65

No se observan diferencias en el tiempo medio de progresión hacia infiltrante según el **sexo** del paciente. (Figura 66)

Sexo	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
Mujer	127,046	3,152	120,869	133,224
Varón	132,027	1,291	129,498	134,557
Global	131,818	1,208	129,451	134,186

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,168	1	,682

Figura 66

Sexo	Total	Eventos	Censurados	Porcentaje eventos
Mujer	108	5	103	4,6%
Varón	564	23	541	4,1%
Global	659	28	644	4,2%

Resumen del proceso de casos

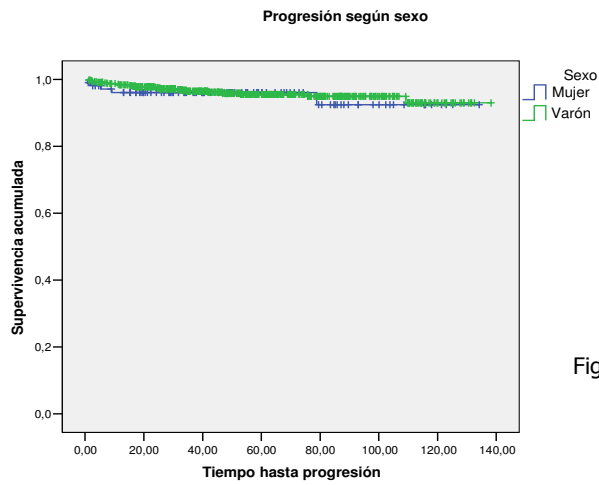


Figura 66

Con la **edad** en el momento del diagnóstico inicial del tumor se pone de manifiesto la más temprana progresión hacia estadios infiltrantes. (Figura 67)

		Progresión	Estadístico
Edad al diagnóstico	No	Mediana	68,00
		Varianza	143,399
		Desv. típ.	11,97
		Mínimo	14
		Máximo	93
		Rango	79
		Amplitud intercuartil	16,33
	SI	Mediana	74,77
		Varianza	60,928
		Desv. típ.	7,81
		Mínimo	53
		Máximo	86
		Rango	33
		Amplitud intercuartil	10,09

		Edad
U de Mann-Whitney		6895,500
W de Wilcoxon		314615,500
Z		-3,346
Sig. asintót. (bilat.)		,001

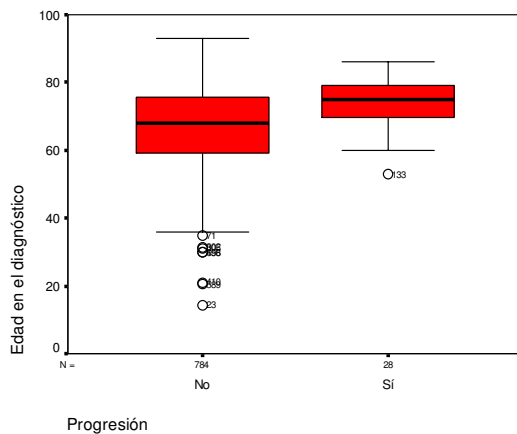


Figura 67

También la presencia de **multifocalidad** del tumor vesical superficial presenta una progresión tumoral en menor tiempo. (Figura 68)

Multifocalidad	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
No	136,584	,909	134,803	138,366
Sí	122,987	2,241	118,595	127,379
Global	133,290	1,354	130,635	135,944

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,898	1	,015

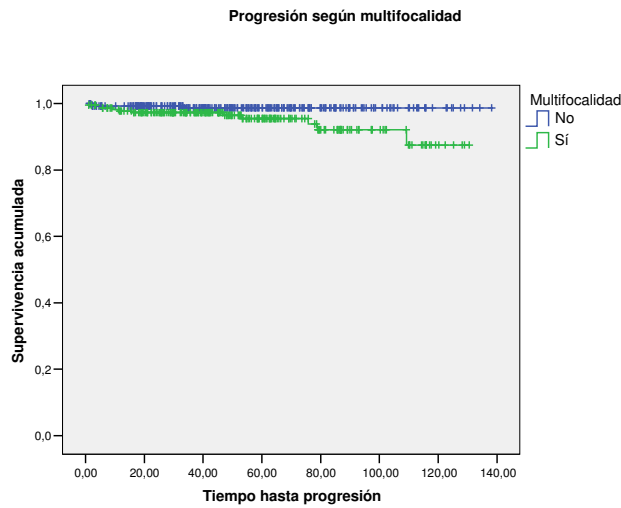


Figura 68

Multifocalidad	Total	Eventos	Censurados	Porcentaje eventos
No	270	3	267	1,1%
Sí	228	11	217	4,8%
Global	498	14	484	2,8%

Resumen del proceso de casos

Al igual sucede con la **adyuvancia** tras la resección del tumor que influye en el tiempo hasta la progresión del tumor vesical.(Figura 69)

Adyuvancia	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
No	130,288	1,682	126,992	133,584
Sí	130,269	1,475	127,379	133,159
Global	131,818	1,208	129,451	134,186

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,840	1	,050

Progresión según adyuvancia

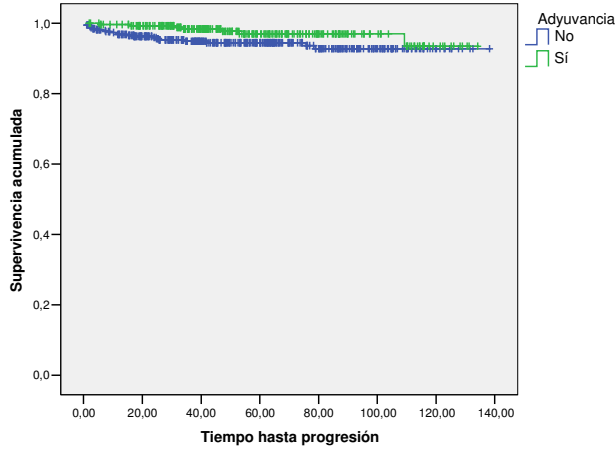


Figura 69

Del mismo modo, el **estadio patológico** inicial influye claramente en la progresión, observándose la progresión antes en estadio T1. (Figura 70)

Estadio	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
Ta	133,586	,546	132,517	134,656
T1	128,716	1,794	125,199	132,232
Global	131,710	1,228	129,304	134,116

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	12,144	1	,000

Progresión según estadio

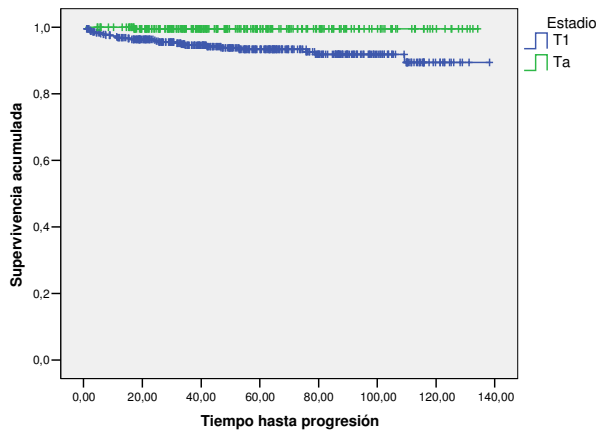


Figura 70

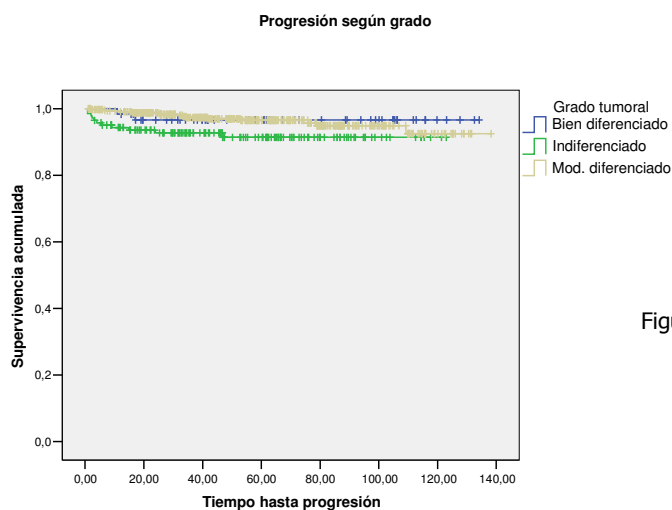
Estadio tumoral	Total	Eventos	Censurados	Porcentaje eventos
Ta	231	1	230	4,3%
T1	428	27	401	6,3%
Total	659	28	631	4,2%

Resumen del proceso de casos

Además, el **grado tumoral** influye en la progresión, observándose una progresión de forma más precoz en los grados indiferenciados.(Figura 71)

Grado tumoral	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
Bien diferenciado	130,094	2,809	124,589	135,599
Mod. diferenciado	132,633	1,452	129,787	135,480
Indiferenciado	113,502	2,734	108,144	118,860
Global	131,617	1,246	129,175	134,059

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,072	2	,048



La existencia del **grado tumoral indiferenciado (G3)** frente al moderado y bien diferenciado (G2, G1) acorta el tiempo hasta la presencia de progresión del tumor vesical de una manera estadísticamente significativa. (Figura 72)

Grado G3	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
No	132,895	1,291	130,365	135,426
Sí	113,502	2,734	108,144	118,860
Global	131,617	1,246	129,175	134,059

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,051	1	,014

Progresión según existencia G3

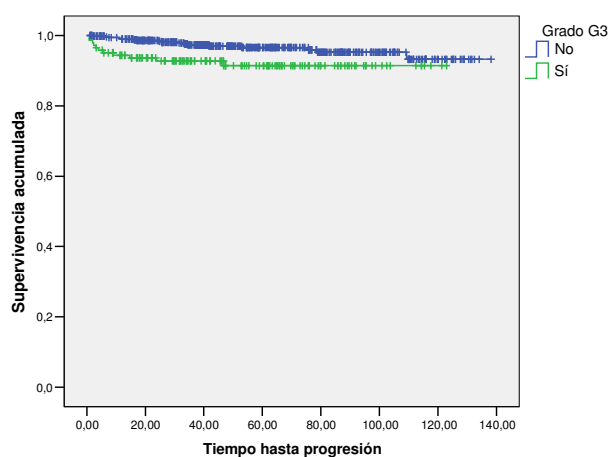


Figura 72

G3 tumoral	Total	Eventos	Censurados	Porcentaje eventos
no	508	17	491	3.3%
si	143	11	132	7,7%
Total	651	28	623	4,3%

Resumen del proceso de casos

También se evidencia un tiempo menor en progresión en los pacientes que presentan un estadio tumoral **T1G3** sin existencia de tumor "in situ" de forma significativa. (Figura 73)

T1G3	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
No	132,22	1,21	130,84	135,60
T1 G3 sin tis	111,76	3,21	105,46	118,05
T1 G3 con tis*	-	-	-	-

Figura 73

*No se puede calcular porque todos son censurados

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10,681	2	,005

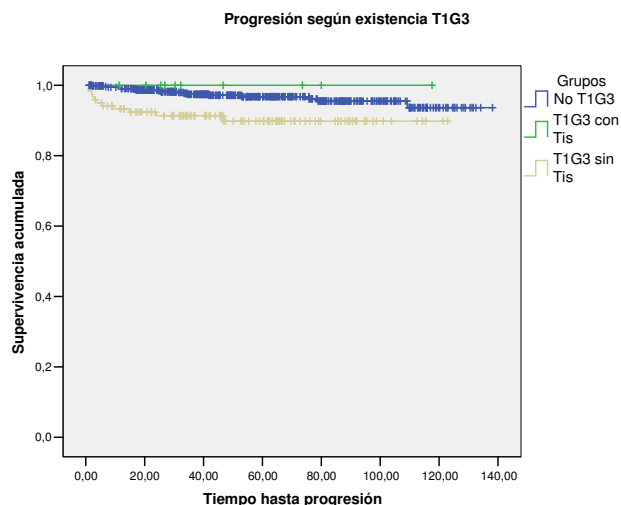


Figura 73

Si aparece una **recidiva** del tumor vesical superficial precoz antes de los 3 meses, la progresión se produce antes de una manera estadísticamente significativa. (Figura 74)

Recidiva 3 meses	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
No	132,351	1,175	130,049	134,654
Sí	65,867	13,123	40,146	91,588
Global	131,818	1,208	129,451	134,186

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	24,662	1	,000

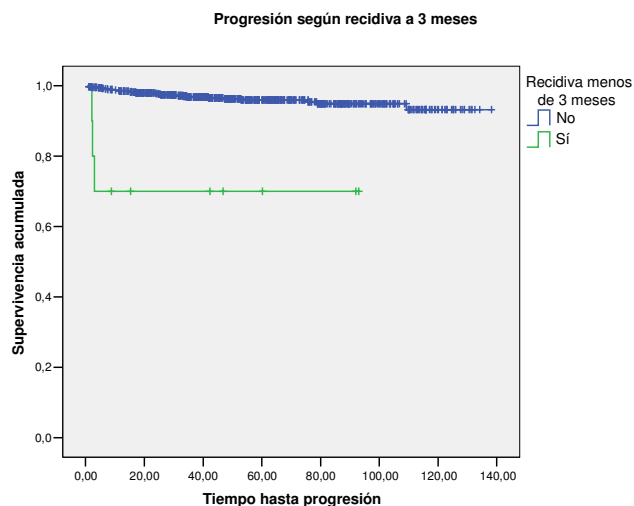


Figura 74

Recidiva a 3 meses	Total	Eventos	Censurados	Porcentaje eventos
No	662	25	637	3,7%
Sí	10	3	7	30%
Total	672	28	644	4,1%

Resumen del proceso de datos

Curiosamente no aparecen diferencias en la progresión si existe el **hábito tabáquico** o no. (Figura 75)

Tabaquismo	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
No	126,142	2,626	120,995	131,290
Sí	134,277	1,216	131,893	136,661
Global	133,119	1,145	130,876	135,362

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,332	1	,068

Progresión según tabaco

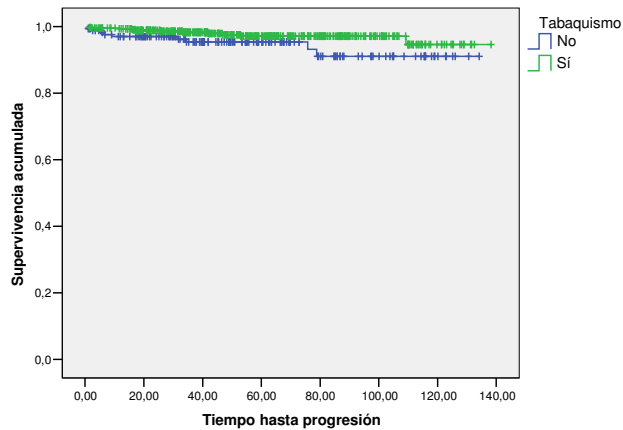


Figura 75

Tabaco	Total	Eventos	Censurados	Porcentaje eventos
No	173	9	164	5,2%
Sí	452	11	441	2,4%
Total	625	20	605	30,7%

Resumen del proceso de datos

Al igual que en el estudio de la recidiva tumoral los **grupos de riesgo de recidiva y progresión** definidos por la EAU demuestran diferencias en la progresión, observándose una media de tiempo mayor en los de bajo riesgo. (Figura 76)

Grupos EAU	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
Bajo riesgo	133,424	,707	132,038	134,810
Riesgo moderado	123,545	2,233	119,168	127,921
Alto riesgo	129,552	2,184	125,270	133,833
Global	131,818	1,208	129,451	134,186

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,655	2	,022

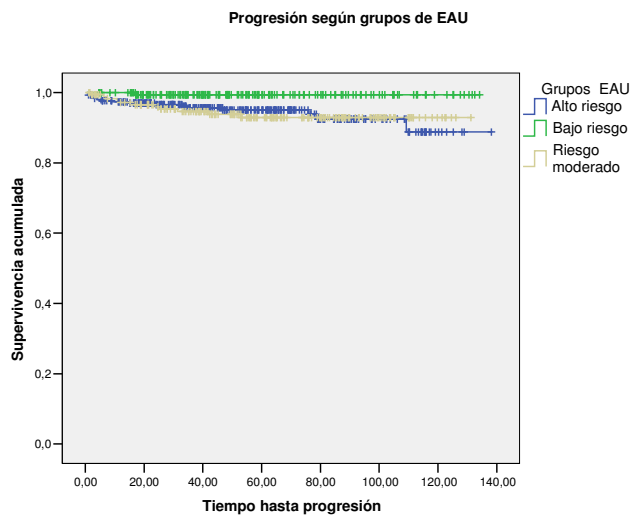


Figura 76

MODELIZACION

Debido a la cantidad de datos censurados y faltantes que están presentes en este estudio, el ajuste del modelo presenta diversos problemas.

No obstante, a pesar de estos problemas y teniendo presente el interés que pudiera tener un modelo predictivo para éste, hemos decidido presentar el modelo de regresión de Cox que se consigue ajustar, aunque los resultados no sean completamente concluyentes.

Al ajustar el modelo según el método de regresión por pasos se obtienen los siguientes resultados (figura 77).

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
EDADDIAG	,142	,038	14,080	1	,000	1,153
TAT12GRU	12,401	245,546	,003	1	,960	243121,97
RECIDIV3M	2,883	1,084	7,073	1	,008	17,873

Figura 77

Conforme aumenta la **edad** en el momento del diagnóstico aumenta el riesgo de progresar, es decir, con 10 años más en el momento del diagnóstico existe un riesgo 4 veces superior de progresar hacia infiltrante.

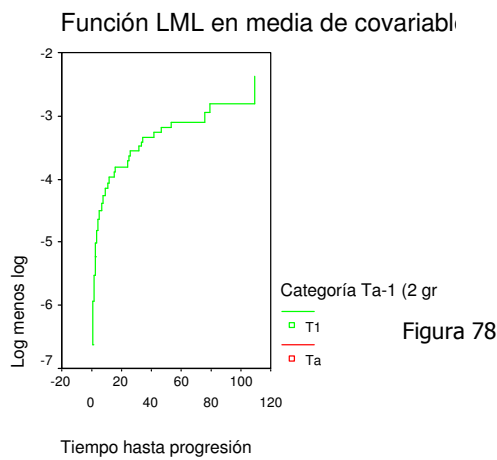
Si hay **recurrencia antes de tres meses**, el riesgo de progresar es 17 veces mayor.

También se realiza un modelo añadiendo todas las variables al mismo tiempo sin diferencias, ver apéndice.

DIAGNOSIS

Nuevamente, la diagnosis del modelo se realiza mediante el gráfico Log Minus Log (LML) de la función de supervivencia, teniendo siempre presente, como ya se ha comentado, la falta de ajuste del mismo por el alto número de casos censurados y faltantes.

Para la variable **estadio tumoral** (figura 78):



Lamentablemente, no se puede observar si las curvas son paralelas dado el escaso número de eventos del estadio Ta. Con la variable **recidiva a los 3 meses** sucede lo mismo debido al escaso número de datos no censurados y al alto número de casos faltantes. Ver detalles en apéndice.

En el gráfico de los residuos de Schoenfeld para la **edad** al diagnóstico (figura 79) la nube de puntos parece crecer a medida que aumenta el tiempo.

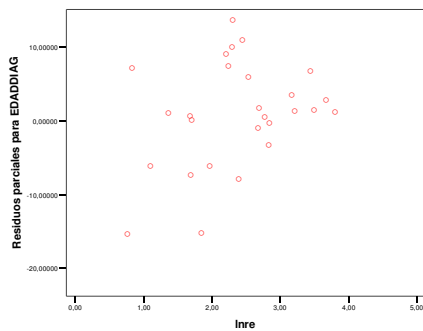


Figura 79

Sin embargo, la tabla ANOVA para la misma no corrobora la afirmación de que los residuos dependen del tiempo (Figura 80)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	141,623	1	141,623	2,900	,101(a)
	Residual	1220,743	25	48,830		
	Total	1362,366	26			

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

Figura 80

Se demuestra así que los residuos no dependen del logaritmo del tiempo con lo que para esta variable se verifica la hipótesis de proporcionalidad de modelo de Cox.

Para el **estadio tumoral** los residuos presentan los mismos problemas que se presentaban anteriormente con la edad. La tabla ANOVA demuestra una significación demasiado alta como para rechazar la hipótesis nula con lo que se verifica la hipótesis de proporcionalidad del modelo de Cox. Ver apéndice.

Por último, en la variable **recidiva a los 3 meses** el gráfico también es difícil de valorar por los escasos eventos, intuyéndose un mínimo paralelismo. La tabla ANOVA demuestra que existe una diferencia estadísticamente significativa. Por lo tanto, los residuos dependen del tiempo y no se verifica la hipótesis de proporcionalidad del modelo de COX. Ver apéndice.

En conjunto se observa el escaso ajuste de las variables al modelo predictivo de progresión realizado, probablemente esto esté motivado por el alto porcentaje de censura y de datos faltantes.

5 c. Estudio de la SUPERVIVENCIA CANCER ESPECIFICA

Tal y cómo ocurría en el caso de la progresión tumoral, y como se observa en la figura 81, la tasa de censura es muy alta, esto hace que el ajuste del modelo sea también problemático. No obstante, y a pesar de que el análisis del modelo no sea completamente concluyente, su estimación así como el análisis descriptivo mediante el estimador de la supervivencia de Kaplan-Meier permiten destacar algunos aspectos interesantes.

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento	39	4,8%
	Censurado	589	72,5%
	Total	628	77,3%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	166	20,4%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	18	2,2%
	Total	184	22,7%
Total		812	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo hasta supervivencia

Figura 81

ESTUDIO DESCRIPTIVO NO PARAMÉTRICO

El estudio de la supervivencia cáncer específica de los tumores vesicales superficiales diagnosticados se ha realizado respecto a las siguientes variables:

- Supervivencia cáncer específica global
- Según sexo
- Según edad
- Según multifocalidad
- Según adyuvancia

- Según estadio (Ta, T1)
- Según grado
- Según G3 (vs. G1-2)
- Según T1G3 con o sin cis
- Según recidiva a 3 meses
- Según tabaco
- Según grupos de riesgo

La supervivencia cáncer específica media de todos los tumores vesicales diagnosticados por primera vez durante el periodo a estudio es de 128,27 meses. (figura 82)

Media			
Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
		inferior	superior
128,268	1,499	125,329	131,206

Supervivencia cáncer específica

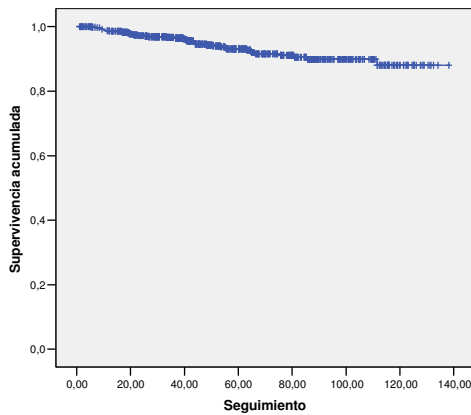


Figura 82

El **sexo** de los pacientes con tumor vesical no influye en la supervivencia cáncer específica de los pacientes estudiados. (Figura 83)

Sexo	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
Mujer	126,141	3,179	119,910	132,372
Varón	128,012	1,660	124,759	131,265
Global	128,268	1,499	125,329	131,206

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,010	1	,921

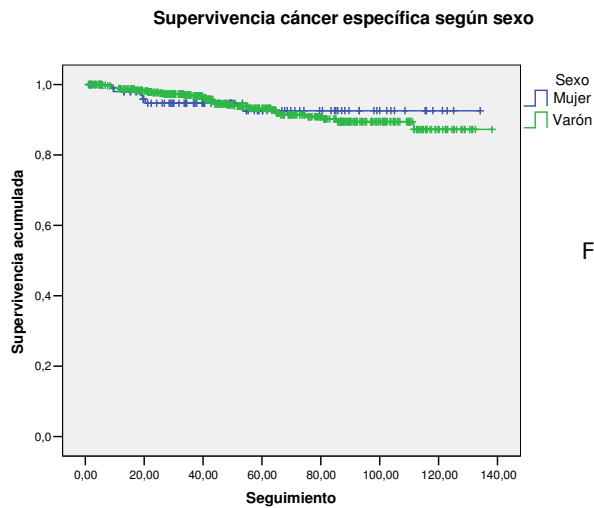


Figura 83

Sexo	Total	Eventos	Censurados	Porcentaje eventos
Mujer	108	6	102	5,5%
Varón	559	36	523	6,4%
Global	667	42	625	6,3%

Resumen del proceso de casos

La **edad** en el momento del diagnóstico, al igual que se ha visto en los estudios de la recidiva y la progresión tumoral, influye en la supervivencia cáncer específica, falleciendo por el tumor antes con edades mayores. (Figura 84)

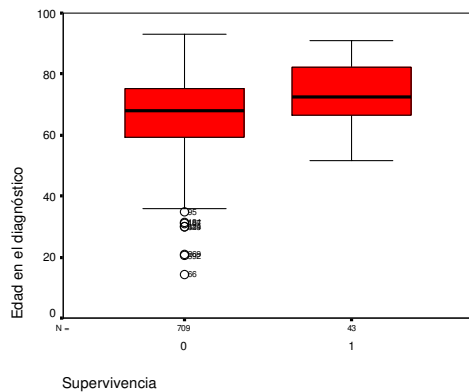


Figura 84

		Supervivencia	Estadístico
Edad al diagnóstico	Vivo	Mediana	67,92
		Varianza	139,866
		Desv. típ.	11,83
		Mínimo	14
	Muerto	Máximo	93
		Rango	79
		Amplitud intercuartil	15,87
		Mediana	72,45
		Varianza	101,016
		Desv. típ.	10,05
	Muerto	Mínimo	52
		Máximo	91
		Rango	39
		Amplitud intercuartil	15,95

	Tiempo hasta supervivencia
U de Mann-Whitney	8418,500
W de Wilcoxon	9321,500
Z	-3,893
Sig. asintót. (bilat.)	,000

Figura 84

Por el contrario, la **multifocalidad** del tumor vesical no influye en la supervivencia cáncer específica (Figura 85).

Multifocalidad	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
No	134,79	1,37	132,11	137,47
Sí	120,24	2,47	115,39	125,09

	Chi-cdua	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,272	1	,602

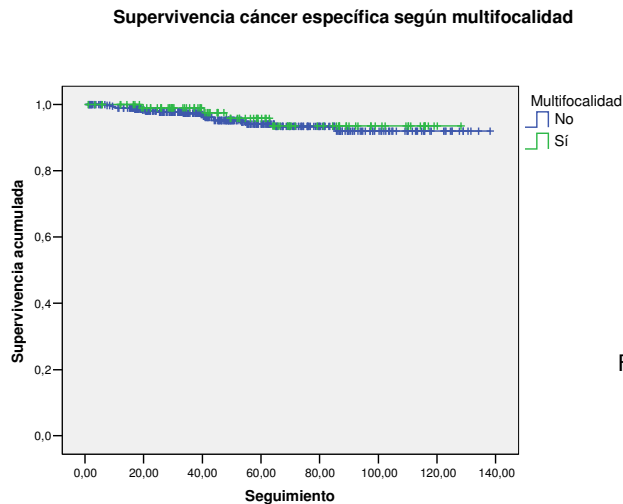


Figura 85

Tampoco el **tratamiento adyuvante** intravesical influye respecto a la supervivencia cáncer específica. (Figura 86).

Adyuvancia	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
No	127,556	2,102	123,436	131,675
Sí	125,681	1,989	121,783	129,578
Global	128,268	1,499	125,329	131,206

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,087	1	,768

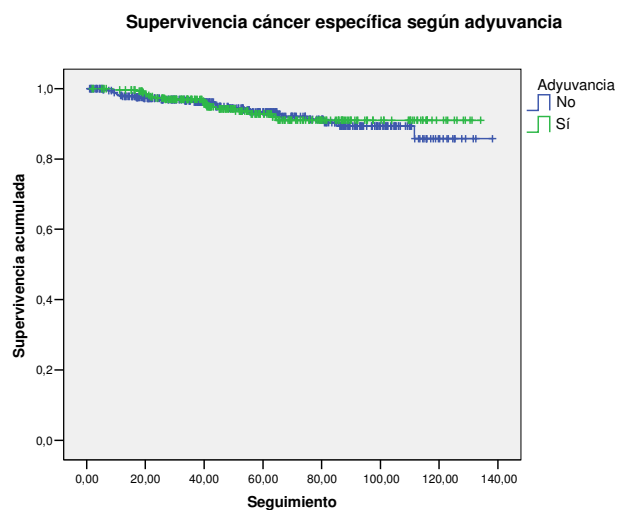


Figura 86

Por el contrario, el **estadio patológico** del tumor vesical influye en la supervivencia cáncer específica siendo ésta menor cuando el estadio es más profundo (T1). (Figura 87)

Estadio	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
Ta	131,994	1,282	129,482	134,506
T1	124,619	2,116	120,472	128,765
Global	128,300	1,513	125,335	131,265

Figura 87

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	13,001	1	,000

Supervivencia cáncer específica según estadio

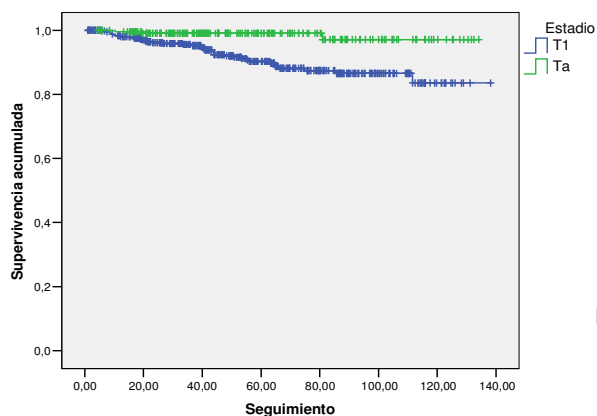


Figura 87

Estadio tumoral	Total	Eventos	Censurados	Porcentaje eventos
Ta	231	3	228	1,3%
T1	423	39	385	9,2%
Total	654	41	613	6,3%

Resumen del proceso de datos

Del mismo modo, el **grado tumoral** indiferenciado disminuye la supervivencia cáncer específica, respecto a los bien y a los moderadamente diferenciados.

(Figura 88)

Grado tumoral	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
Bien diferenciado	131,821	2,282	127,348	136,294
Mod. diferenciado	130,648	1,733	127,251	134,046
Indiferenciado	106,560	3,467	99,766	113,355
global	128,627	1,505	125,677	131,577

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	19,840	2	,000

Supervivencia cáncer específica según grado

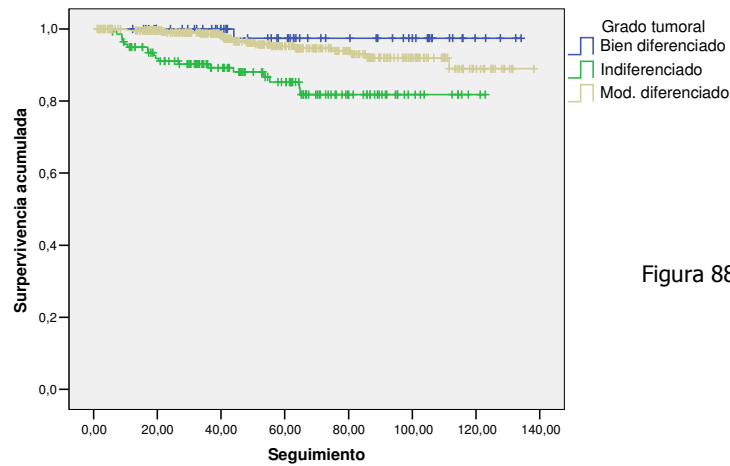


Figura 88

Grado tumoral	Total	Eventos	Censurados	Porcentaje eventos
G1	61	1	60	1,6%
G2	443	19	424	4,2%
G3	142	19	123	13,3%
Total	646	39	607	6,3%

Resumen del proceso de datos

También la existencia de **grado tumoral indiferenciado** (G3) frente al moderado y bien diferenciado disminuye la supervivencia cáncer específica de manera estadística (Figura 89)

Grado G3	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
No	131,467	1,493	128,540	134,394
Sí	106,560	3,467	99,766	113,355
global	128,627	1,505	125,677	131,577

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	18,976	1	,000

Figura 89

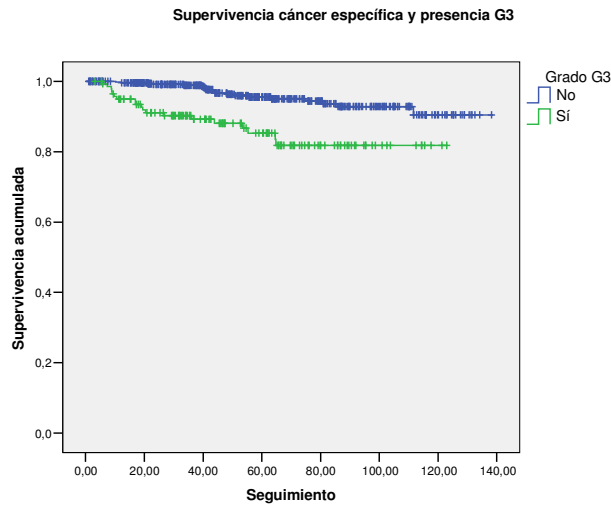


Figura 89

En la misma línea que el grado tumoral indiferenciado, la supervivencia cáncer específica disminuye en aquellos que presentan estadio **T1G3** sin carcinoma "in situ", frente al resto de estadios tumorales. (Figura 90)

Grupos	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza inferior	superior
No T1G3	131,065	1,470	128,184	133,947
T1G3 sin Tis	104,435	3,975	96,644	112,225
T1G3 con Tis	106,800	10,182	86,843	126,757
Global	128,268	1,499	125,329	131,206

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	21,793	2	,000

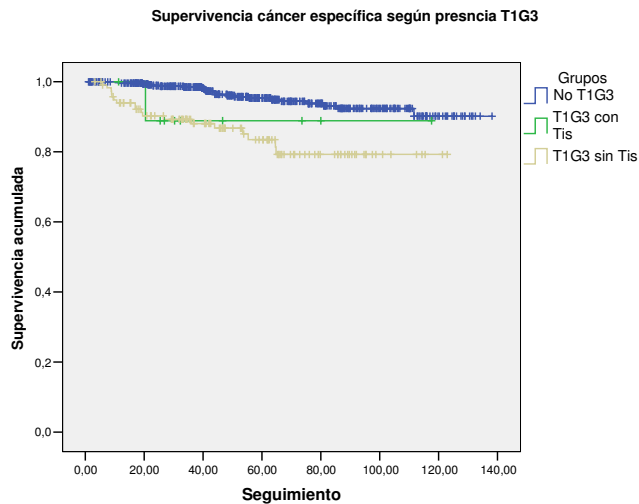


Figura 90

La aparición de **recidiva** tumoral temprana, a los **3 meses**, disminuye bruscamente la supervivencia cáncer específica de los pacientes que lo presentan.(Figura 91)

Recidiva 3 meses	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
No	128,960	1,470	126,078	131,842
Sí	61,137	12,307	37,015	85,259
Global	128,268	1,499	125,329	131,206

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	26,376	1	,000

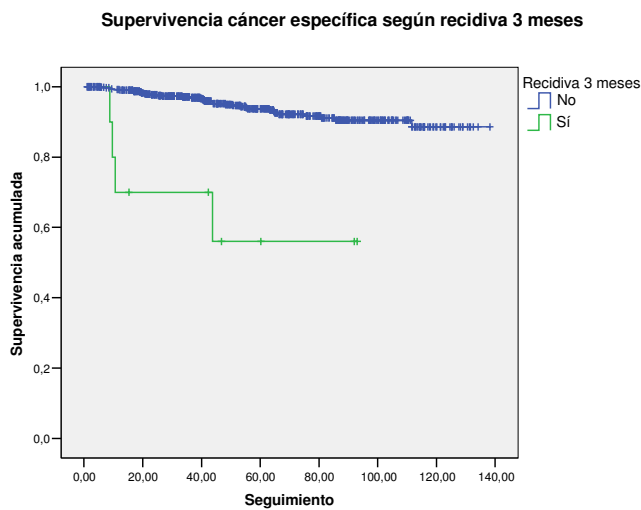


Figura 91

Recidiva a 3 meses	Total	Eventos	Censurados	Porcentaje eventos
No	657	38	619	5,7%
Si	10	4	6	40%
Total	667	42	625	6,2%

Resumen del proceso de datos

Como en el estudio de la recidiva, aquí la supervivencia cáncer específica de los pacientes a estudio no se ve influenciada por el **hábito tabáquico**. (Figura 92)

Tabaquismo	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
No	123,811	2,880	118,167	129,455
Sí	130,728	1,675	127,445	134,011
Global	129,912	1,443	127,083	132,741

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,867	1	,172

Supervivencia cáncer específica según tabaco

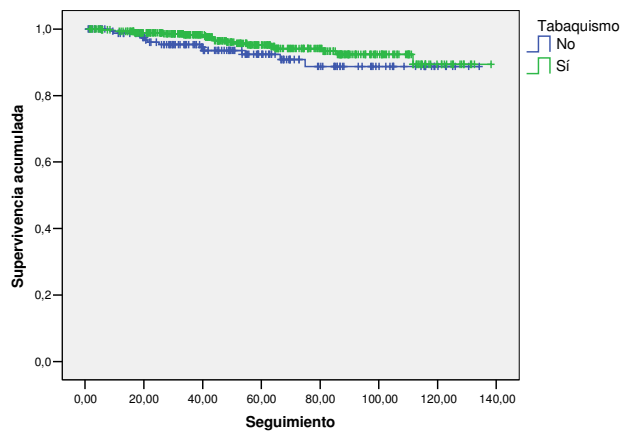


Figura 92

Tabaco	Total	Eventos	Censurados	Porcentaje eventos
No	171	12	159	7%
Si	451	20	431	4,4%
Total	622	33	590	5,3%

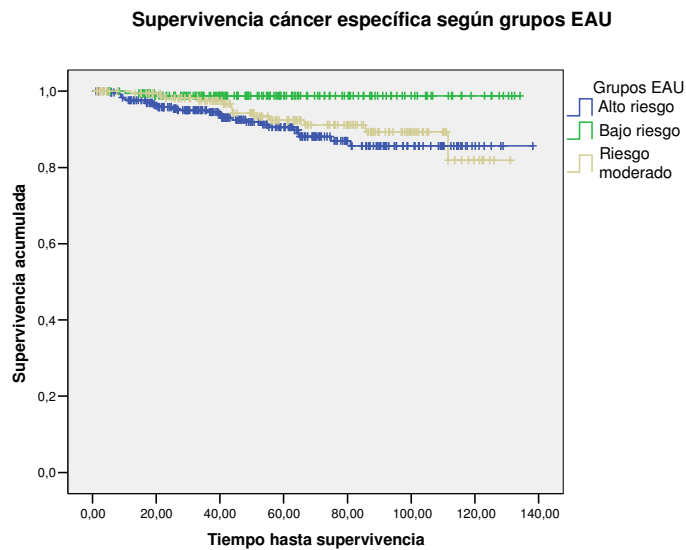
Resumen del proceso de datos

Los **grupos de riesgo de recidiva y progresión** definidos por la EAU demuestran diferencias en la supervivencia cáncer específica, se observa una supervivencia mayor en los de bajo riesgo. (Figura 93)

Grupos EAU	Media			
	Estimado	Error sta.	95% Intervalo confianza	
			inferior	superior
Bajo riesgo	132,691	1,014	130,704	134,678
Riesgo moderado	121,082	2,727	115,738	126,426
Alto riesgo	124,606	2,495	119,715	129,497
Global	128,268	1,499	125,329	131,206

	Chi-cuad.	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	11,030	2	,004

Figura 93



MODELIZACION

De la misma forma que ha sucedido en la construcción del modelo de progresión, debido a la alta censura presente en los datos, la estimación en este modelo resulta muy complicada. Tal y como se dijo en el caso de la progresión, aún teniendo en cuenta estos problemas, los resultados pueden servir para aportar alguna luz sobre los factores que influyen en la supervivencia cáncer específica.

La construcción de un modelo de riesgo de la supervivencia cáncer específica introduciendo las variables significativas por pasos da lugar a la siguiente tabla (Figura 94).

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
EDADDIAG	,074	,025	8,588	1	,003	1,077
GRADO_1			7,151	2	,028	
Nombre de variable GRADO_1(1)	-,483	1,062	,207	1	,649	,617
Nombre de variable GRADO_1(2)	,786	1,066	,544	1	,461	2,196
RECIDIVA3M	2,677	1,055	6,441	1	,011	14,549

Figura 94

Cuando se construye un modelo introduciendo todas las variables al mismo tiempo (cuando compiten todas a la vez por la información presente en los datos) no se observan diferencias significativas entre los factores en ambos modelos, salvo por el hecho que la significación de la recidiva en los 3 primeros meses es 0.8. Ver apéndice.

Se deduce que a mayor **edad** en la que se diagnostica, mayor es el el riesgo de morir por el tumor, por ejemplo: un paciente diagnosticado a los 80 años tiene 4 veces más de riesgo de morir por el cáncer que aquel que debutó con 60 años. Además si ha presentado **recidiva tumoral en los 3 meses** primeros tiene un riesgo de morir por el tumor vesical de 14,5 veces superior al que no lo ha presentado.

DIAGNOSIS

Como en los modelos anteriores se realiza la diagnosis del modelo mediante el gráfico Log Minus Log (LML) de la función de supervivencia, se observa el paralelismo de las curvas.

En la variable **grado tumoral** (figura 95) se observa cierto paralelismo en las curvas.

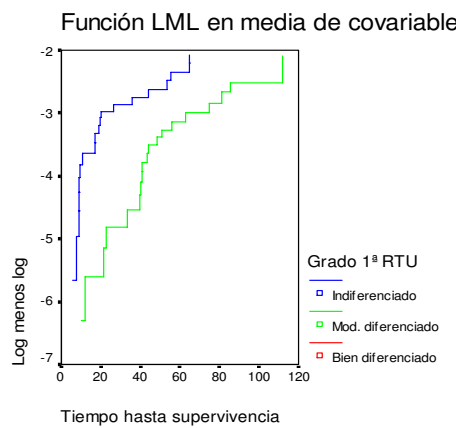


Figura 95

Respecto a la presencia de **recidiva tumoral a los 3 meses** no se observa una nube más o menos horizontal. Ver apéndice.

Los residuos de Schoenfeld para cada variable, para la **edad** al diagnóstico, no forman una nube de puntos horizontal con lo que dependen del tiempo. (figura 96)

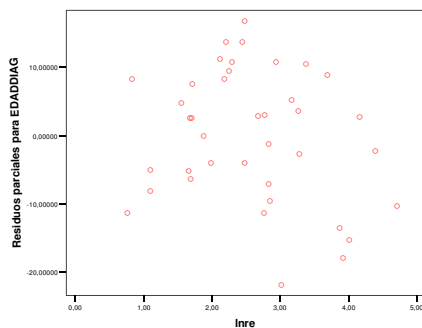


Figura 96

La tabla Anova, en la que se observa una significación alta como para rechazar la hipótesis nula (la pendiente de la recta de regresión de los residuos frente a el logaritmo del tiempo es cero) corrobora el hecho de que los residuos no dependen del logaritmo del tiempo. (figura 97)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	150,401	1	150,401	1,671	,204(a)
	Residual	3329,320	37	89,982		
	Total	3479,722	38			

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

b Variable dependiente: Residuos parciales para EDADDIAG

Figura 97

Para el **grado tumoral** medianamente diferenciado frente a bien diferenciado los residuos demuestran el paralelismo de la nube de puntos con lo que no dependen del tiempo. Esto mismo lo corrobora la tabla ANOVA asociada (ver apéndice).

Para el grado tumoral indiferenciado frente al bien diferenciado se demuestra un resultado similar tanto con los residuos como en la tabla ANOVA (ver apéndice) no se rechaza la hipótesis nula, no dependen del logaritmo del tiempo, verificando así la hipótesis de proporcionalidad del modelo de Cox.

No obstante, y debido a los problemas de ajuste que se presenta en este caso, los resultados no son completamente concluyentes, si bien es cierto que los factores que aparecen como significativos: edad, grado tumoral y existencia de recidiva tumoral en los 3 primeros meses están reflejados en la literatura en estudios similares como a continuación se comentará.

DISCUSSION

DISCUSION

1. DISCUSION DEL ESTUDIO DE INCIDENCIA
2. DISCUSION DEL ESTUDIO DE CASOS-CONTROL
3. DISCUSION DEL ESTUDIO DE MODELOS PREDICTIVOS
 - 3 a. resultados de modelo de recidiva tumoral
 - 3.b. resultados de modelo de progresión tumoral
 - 3.c. resultados de modelo de supervivencia cáncer específica

1. DISCUSION DEL ESTUDIO DE INCIDENCIA

Desafortunadamente no existen registros de cáncer a nivel universal, en España los registros de cáncer sólo engloban al 26% de la población⁸¹. El primer registro de tumores en España fue el Registro Poblacional de Tumores de Zaragoza creado en 1960. Desde entonces se han desarrollado varios Registros Poblacionales y decenas de registros hospitalarios de tumores. La Asociación Española contra el Cáncer recoge en su publicación de 1998-1999 diecisiete Registros Poblacionales de Cáncer y un Registro Nacional de Tumores Infantiles⁸². España, por tanto, se encuentra en una situación intermedia en Europa, entre países como Holanda, Reino Unido o los países nórdicos en los que los registros abarcan a toda la población y el caso de Francia o Italia que cubren un 10% y 15 % de la población respectivamente ^{83, 84}

Un Registro de tumores es un sistema de información en el que se recogen continua y sistemáticamente los tumores que se producen en un determinado grupo poblacional. Así, los registros poblacionales recogen todos los tumores desarrollados por la población de un área geográfica determinada, generalmente una provincia o una pequeña región.

Los Registros hospitalarios de tumores recogen todos los tumores atendidos en un hospital, independientemente de la procedencia o lugar de residencia del enfermo.

En los registros poblacionales, al delimitarse su población, se pueden obtener cifras de prevalencia e incidencia y su evolución en el tiempo ^{85, 86}.

A pesar de que todo hospital público tiene un área de referencia, ni todos los enfermos de este área acuden necesariamente al mismo hospital, ni se puede evitar que personas de otras áreas sean atendidas en él. Esto conlleva, desde el punto de vista epidemiológico, a que un Registro hospitalario de tumores carece de un "denominador" de población y, por tanto, no puede medir tasas de incidencia ⁸⁷.

Partiendo del registro de tumores vesicales de nuestro hospital y siendo conocedores de esta limitación y con el objetivo de conocer la incidencia de

tumor vesical en nuestra población a estudio, la comprendida en el área sanitaria que abarca el Hospital Universitario Miguel Servet, se tomaron medidas para paliar en mayor grado este defecto:

- No incluir aquellos pacientes diagnosticados y tratados en nuestro hospital que no pertenecieran al área sanitaria a estudio independientemente del motivo, ya que al ser hospital de referencia el numerador (casos) sería falsamente muy elevado.
- Incluir los pacientes que pertenecen a nuestra área, que por el contrario, han sido tratados en otros hospitales públicos de la ciudad mediante el registro de los mismos.

Conocemos que aquellos pacientes trasladados a otras ciudades o tratados en centros privados se han perdido del estudio, pero se considera que el porcentaje será pequeño respecto al obtenido y un problema presente en otros estudios similares.

Para llegar a estudiar la incidencia del tumor vesical en nuestra población procedimos al estudio de las historias clínicas existentes en el Servicio de Archivos del Hospital Universitario Miguel Servet y el de Anatomía Patológica como fuente de datos.

Creemos que la fuente escogida es adecuada por varias razones:

- Porque el cáncer es una enfermedad de cuidados hospitalarios
- Porque las intervenciones quirúrgicas y el estudio anatomopatológico son fuentes de información válidas en esta enfermedad.

Somos conocedores de la pérdida de pacientes que son diagnosticados e intervenidos en otros centros de salud pública, incluso privada, pero consideramos que representan un pequeño porcentaje y este problema se solucionaría con la implantación de un Registro de tumores en la zona.

Sobre los criterios de calidad del estudio:

1. Evaluación interna: entendemos que los datos expuestos son coherentes, las fuentes de información han sido adecuadas y los diagnósticos son precisos y con la fiabilidad quirúrgica y anatomopatológicas.

2. Evaluación externa: las tasas han sido homologadas con otros estudios, con lo que realizamos las comparaciones con otra área sanitaria.
3. Análisis epidemiológico: se ha usado para el estudio de incidencia las variables edad y sexo.

La comparación de un proceso patológico es un objetivo previo dentro del análisis epidemiológico, que requiere el que los datos obtenidos sean comparables.

Esta comparabilidad requiere:

- Que los datos provengan de registros homologados, es decir, con los mismos objetivos y técnicas de registro y con índices similares de calidad de los datos.
- Utilizar tasas ajustadas por edad que corrijan las diferencias estructurales de población.

Estas dos condiciones se dan en nuestro trabajo, ya que hemos utilizado los datos de diagnósticos establecido según la clasificación internacional de la O.M.S. y codificados según la clasificación CIE-10 y se han utilizado las tasas normalizadas internacionalmente.

En nuestro estudio se ha tratado de definir el perfil epidemiológico del tumor, como resumen global de los resultados. Para ello se han manejado, según sexo, los indicadores y medidas de frecuencia hallados en la investigación.

Es evidente que nuestra población está más envejecida que la población Europea utilizada para la estandarización, pero mediante ésta se da fiabilidad al estudio y la hace comparable con otras áreas para deducir en términos absolutos, si nuestra población está o no sometida a mayores riesgos cancerígenos comparadas con otras.

Con estas comparaciones se evidencia en nuestro estudio:

- Escasa acumulación de tumor vesical en edades precoces
- Menor presencia en la mujer
- Mayor incidencia de tumor vesical en edades comprendidas 65-74 años.
- Tasas de incidencia similares a la población del área sanitaria II de Zaragoza con excepción en el año 2002 (último del estudio en esa

población) en el que disminuye la incidencia en la población del presente estudio, manteniéndose esa tendencia en el año 2003.

En España es importante constatar el incremento que está sufriendo la incidencia de cáncer en todos los registros⁸⁸, las tasas ajustadas para el conjunto de tumores (excepto piel) en Navarra entre 1983-86 y 1993-97 han aumentado un 21,6% en hombres y 15,4% en mujeres y en la misma medida en Zaragoza (19% en ambos sexos) que continua ascendente en la estimación de la incidencia de cáncer en España durante el período 1997-2000⁸⁹ como se demuestra en la tabla siguiente: (figura 98)

Tasas de incidencia tumoral ajustadas a población europea.España.

	Hombres	Mujeres
1983-85	29,78	4,19
1988-92	33,68	4,13
1991-95	40,12	4,94
1997-00	58,06	5,56

Figura 98

Las tasas de incidencia de tumor vesical en España en el año 1998 por sexo ajustadas a población estándar europea (100.000) era en hombres de 44,6 y en mujeres 4,45, resultando el país de la Unión europea con mayor tasa de incidencia en hombres pero no en mujeres.⁹⁰

Dentro de los registros de tumores existentes en España, desde el año 2003 (Cantabria, País Vasco, Navarra, Zaragoza, Gerona, Tarragona, Mallorca, Albacete, Cuenca, Murcia, Granada, Islas Canarias, Asturias y La Rioja) se observa durante un período de tiempo la evolución ascendente en el registro poblacional de Zaragoza de las tasas de incidencia del tumor vesical ajustadas por 100.000 habitantes.^{91,2}

Hombres:

1983-1985:	29,7
1986-1990:	33,6
1991-1995:	40,2
1993-1997:	27,9

Mujeres:

1983-1985:	4,19
1986-1990:	4,13
1991-1995:	4,9
1993-1997:	3,4

En los dos estudios de incidencia de tumor vesical de los Hospitales de más envergadura de la ciudad de Zaragoza se pone de manifiesto el leve pero mantenido ascenso de las tasas de incidencia ajustadas a población europea hasta el año 2000 como en estos estudios presentados.

No poseemos datos para poder comparar en el año 2001-03 ya que en el año 2002 se objetiva un descenso de la incidencia en ambos sexos en el estudio del Hospital Universitario Miguel Servet, no así en el del Hospital Clínico Universitario que en el hombre se mantiene estable y en la mujer casi se duplican las tasas, siendo interesante valorar esta posible diferencia indicadora de algún posible cambio en los hábitos poblacionales o exposiciones medioambientales dado que son los factores más ampliamente relacionados con el tumor vesical. También sería interesante tener en cuenta la mayor población rural que aparece en el área sanitaria III representándose como una población envejecida, al contrario que la del área II que en su mayoría es urbana.

Comparado con un área sanitaria de aproximadamente el mismo número de habitantes (300.000), en Madrid en el Hospital Universitario de Getafe ⁹² se realizó un estudio similar a los presentados: (figura 99)

Año	Getafe, Madrid	Clínico, Zaragoza	Servet, Zaragoza
1994	14,4	38,5	39
1995	19,4	35,8	34,8
1996	20,2	39,2	43,9
1997	28,9	39,4	50,4
1998	26,8	41,4	49,7
1999	17,1	45,6	52,1
2000	19,8	38,8	40,9
2001	24,0	52,4	47,5
2002	-	52,9	30

Figura 99

Así podemos observar la fase “*plateau*” de la incidencia del tumor vesical en esta década, destacando las altas tasas de incidencia de los grupos zaragozanos frente a los madrileños. Como se ha comentado previamente, se trata de un tumor con incidencia en edades más altas, así que podría deberse a la diferencia en la pirámide poblacional de ambas, destacándose una población más joven en Getafe (en el rango de 25-55 años)⁹³ frente a la población más envejecida del área de Zaragoza en global. Además de pensar en factores medioambientales de tipo vivienda, ¿existe más población rural en el área de Zaragoza que en la de Getafe? Esto modificaría las diferentes exposiciones a factores relacionados con el trabajo, la alimentación...¿podría justificarlo?. Para conocer esto se deberían de realizar estudios aleatorizados comparando ambas poblaciones, difíciles de llevar a cabo por la problemática de cuantificar exposiciones.

En Inglaterra se demostró en un trabajo el ascenso de la incidencia de tumor vesical durante tres décadas hasta el año 2000, y además lo hacía de forma más manifiesta en las mujeres⁹⁴. En nuestro caso no es tan evidente el ascenso ni más llamativo en el sexo femenino.

En comparación con EEUU, en múltiples estados las tasas de incidencia ajustadas a población americana oscilan en el mismo rango que en las zaragozanas ⁹⁵.

Así también se demostraba una estabilidad de las tasas de incidencia⁹⁶ en otro estudio realizado en la población latina, durante el periodo 1992-2003.

Además las pequeñas variaciones en la incidencia del tumor vesical aparecen en igual medida en ambos sexos lo que habla a favor de que se compartan los factores de riesgo.

2. DISCUSION DEL ESTUDIO DE CASOS-CONTROL

Dado que se ha postulado que evitar el tabaquismo es, probablemente, la medida más efectiva para la prevención del cáncer de vejiga⁹⁷, nos planteamos la relevancia que presentaba éste en los pacientes pertenecientes a nuestra área.

La probabilidad de presentar tumor vesical encontrada por nosotros en pacientes que han presentado en algún momento de su vida el hábito tabáquico es 2,6 veces superior a aquellos que no están expuestos.

Este dato es cercano al riesgo publicado en numerosos estudios en Holanda por^{98, 99} Zeegers y col. (2000,2002) en Alemania por Pohlabein y col.¹⁰⁰ (1999) y por Jarrar y col¹⁰¹ (1996)

En España un estudio realizado hace años por López-Abente y col (1991)¹⁰² obtenía un riesgo 3,7 veces superior; y estos datos por debajo de algunos estudios realizados hace años en Francia por Momas y col. (1994) donde el riesgo era 5 veces superior¹⁰³ en los fumadores. Se muestra en la tabla siguiente: (figura 100)

	Odds ratio
1991, López Abente (España)	3,7
1994, Momas	5
1996, Jarrar (Alemania)	3,6
1999, Pohlabein (Alemania)	2,8 (hombres), 5,3 (mujeres)
2000, Zeegers (Holanda)	3,3
2007, HUMS (España)	2,6

Figura 100

Más reciente Samanic y col (2006) han demostrado mediante la realización de un estudio caso-control interhospitalario, partiendo del riesgo mayor de padecer tumor vesical en personas fumadoras, que el exceso de tumor vesical en hombres se debe casi en su totalidad al efecto del tabaco y no a ocupaciones consideradas de riesgo o exposición medio ambiental⁴⁷.

Las dificultades en la comparación de los resultados de los múltiples estudios que existen acerca de la relación entre el tabaco y el tumor vesical surgen en el diseño de los mismos, ya que existe dispersión en la definición de caso y factor de exposición:

- conjunta o por sexo
- tipo de tabaco (cigarrillo, pipa...)
- duración del hábito tabáquico
- diferenciación entre fumadores en el momento del estudio o exfumadores

El sesgo de clasificación que se puede presentar por el tipo de población encuestada puede ser evidente y máxime cuando se realizó en pacientes que acudían a la consulta específica de litiasis, para poder evitar interacción con exposición a otros factores posibles cancerígenos se excluyeron aquellos que habían presentado alguna enfermedad tumoral.

Además influye la época de realización del mismo ya que, como es conocido, el hábito de fumar tiene tendencias de mayor y menor número de adictos que puede provocar un sesgo en la selección de controles. Tampoco se puede por el diseño de estudio demostrar la causalidad, ya que no se sabe si la exposición fue previa o posterior a la aparición de la enfermedad.

Existe el sesgo del recuerdo porque la contestación afirmativa o negativa del paciente a la pregunta de "¿ha sido o es fumador?"(a la exposición del factor), el paciente que ha presentado tumor vesical recordará de distinta forma la exposición al tabaco que aquel que no lo ha presentado.

A pesar de estas diferencias en los estudios está suficientemente documentado el efecto negativo del tabaco en la aparición de tumor vesical. Estas diferencias pueden deberse a la heterogeneidad del diseño de los estudios, por ejemplo, en el nuestro comprendía ambos sexos y no se hacen diferencias en cuanto a la cantidad, tipo, ni duración del tabaco, sólo el hecho de haber fumado en algún periodo de la vida del paciente, siendo registrado según el juicio subjetivo del propio paciente.

Ante estas tasas altas de incidencia demostradas en nuestra área sanitaria y la relación con el tabaco sería interesante valorar en años próximos si se modifican ante la reciente Ley antitabaco (28/2005) publicada en el BOE 309 y con entrada en vigor el día 1 de enero de 2006, que nació con el objetivo de reducir las enfermedades relacionadas con este hábito.

3. DISCUSION DEL ESTUDIO DEL MODELO PREDICTIVO

En los tumores vesicales diagnosticados por primera vez en nuestra área sanitaria durante estos 10 años de estudio se pone de manifiesto un predominio del sexo masculino con un 84% similar a otros estudios previos realizados en España (87,4 %) ¹⁰⁴ e incluso en Estados Unidos (74,4%) ¹⁰⁵ . La edad en la que se diagnosticó el tumor vesical en mujeres es mayor, de 68 en varón frente a 73 en las mujeres, como también ocurre en otras series (66 frente a 71 años) ¹⁰⁴ y (69 frente a 71 años) ¹⁰⁶

El carcinoma transicional de vejiga se caracteriza por presentar múltiples recidivas con el paso del tiempo, se puede administrar tratamientos intravesicales después de la resección transuretral para evitarlas e intentar evitar la progresión del mismo. Sin embargo, la respuesta de estos tumores no es homogénea, algunos tumores no presentarán recidivas durante años por lo que no se plantea dar tratamiento adyuvante.

En la literatura, desde hace mucho tiempo, aparecen diversos estudios acerca del valor pronóstico de diferentes variables clínico-patológicas como son el estadio, grado, multifocalidad, localización, tasa y patrón de recidiva, y asociación con otras lesiones de la mucosa vesical ¹⁰⁷⁻¹¹⁴ .

En las últimas décadas, los trabajos presentados demuestran los efectos beneficiosos del tratamiento intravesical con bacilo de Calmette-Guerin en los tumores vesicales superficiales de alto riesgo de recidiva y progresión ^{115, 116} . Además se han presentado otras series de tumores vesicales superficiales con y sin tratamiento y su comportamiento, estudiando en concreto el estadio tumoral T1 ^{111, 117, 118} y otros de forma global como es el objeto de nuestro estudio.

El trabajo expuesto presenta un reflejo retrospectivo de la evolución de los tumores vesicales superficiales diagnosticados en nuestra área sanitaria durante

10 años con la variabilidad de las características epidemiológicas de los pacientes y manejo del tumor que conlleva este periodo de tiempo. Ante las dificultades técnicas que presentó revisar el historial clínico de pacientes fallecidos hacía más de 10 años por problemas de gestión de la historias clínicas archivadas del Hospital se intentó paliar revisando los archivos anatomopatológicos de los pacientes que sí que estaban reflejados, siendo conocedores de la falta de variables clínicas de estos mismos pacientes.

Las principales características de los datos son:

- a.- Posible sesgo por selección o sesgo observacional, los datos pertenecen a pacientes que han pasado por un determinado centro hospitalario, no se han seleccionado al azar o con un diseño aleatorio dentro de un conjunto de pacientes de tumor vesical.
- b.- Presencia de censura en la variable de estudio.
- c.- Ausencia de datos ("datos missing").

El sesgo por selección puede ser un problema a la hora de generalizar las conclusiones a otros individuos o poblaciones, ya que por diferentes motivos (área geográfica, tipo y/o gravedad de la patología, etc...) los pacientes con los que se ha hecho el estudio pueden tener alguna característica que determine los resultados.

La censura de algunas de las variables es inherente al propio estudio, ya que al valorar supervivencia se asume que el paciente que ha padecido un tumor vesical superficial va a sufrirlo de nuevo, incluso a progresar hacia ser más infiltrante. En realidad, el paciente puede fallecer por otras causas relacionadas o no directamente con el tumor vesical.

El principal problema que sufren los datos son aquellos faltantes y su relación con el transcurso del marco temporal en el que se desarrolla el estudio. Este problema, posiblemente relacionado también con el sesgo por selección, es inherente al diseño del estudio que es descriptivo y retrospectivo, que ha

provocado dificultad en el ajuste de datos para la realización del modelo predictivo de la progresión y el del cáncer específico.

La solución al mismo es complicada debido a la falta de un marco teórico apropiado para realizar la imputación de los datos faltantes, o para corregir o arreglar el sesgo que produce. Quizá un periodo más largo del estudio y un seguimiento más exhaustivo de los casos podría paliarlo en cierta medida.

Dada la prevalencia del tumor vesical y el aumento de la incidencia, previamente comentado, en los últimos años se ha realizado un notable esfuerzo en el estudio de factores pronósticos del mismo. En el año 2004 se realiza una revisión plasmada en las guías clínicas de la Asociación Europea de Urología donde se analizan los factores más importantes en el tumor vesical.¹¹⁹ Los estudios similares presentados en la literatura son heterogéneos en cuanto al número de pacientes y el modo de seleccionarlos, siendo en su mayoría estudios observacionales retrospectivos. Tampoco se evalúan las mismas características como son la valoración de recidiva precoz, que en algunos casos se plantea a los 3 meses , en otros a los 6 o más, la distinción del tipo de tratamiento adyuvante, o la valoración de tumores primarios sólo o recidivados.

Muchos de los estudios previos realizados exponían las variables mediante análisis univariante enfrentando a las mismas de manera individual lo que hace que sean simples y transparentes, pero no consideran posible interacciones entre las variables.¹²⁰

Todo estas variaciones hacen difícil la comparación de los estudios entre sí y la extrapolación de conclusiones.

Tomamos como referencia los estudios similares publicados en los últimos 5 años en los que el momento del estudio es similar para comparar resultados y con un periodo de seguimiento similar. (Figura 101)

Referencia	Tipo estudio	Análisis	Estado tumor	Periodo	Seguimiento	Pacientes
<i>Millán</i> ¹¹²	retrospectivo	Uni y multivariante	Primario	1968-1996	4,2 a.	1.529
<i>Arrizabalaga</i> ¹²¹	retrospectivo	Uni y multivariante	Primario y recidiva	1983-1998	6,2 a.	551
<i>Ali-El-Dein</i> ¹¹⁴	randomizado	Uni y multivariante	Primario y recidiva	1991-2000	4,8 a.	533
<i>García</i> ¹¹³	retrospectivo	Uni y multivariante	Primario y recidiva	1987-2002	3,1 a	419
<i>Yang</i> ¹²²	retrospectivo	Uni y multivariante	Primario y recidiva	1980-2000	5,6 a.	198

Figura 101

A continuación se realizará una comparación de los distintos resultados de los estudios presentados según las variables que han demostrado su relevancia, por apartados:

- 3 a. Recidiva tumoral
- 3 b. Progresión tumoral
- 3 c. Supervivencia cáncer específica.

3 A. RESULTADOS RECIDIVA TUMORAL

El **tratamiento adyuvante** intravesical está ampliamente descrito en la literatura y demostrada su eficacia en el estudio multicéntrico de la EORTC.¹²³ En nuestro trabajo se demuestra el beneficio del tratamiento adyuvante intravesical con menor riesgo de presentar recidiva aquellos pacientes a los que se les administra a pesar de que en el estudio multivariante no conserva su significación.

Del mismo modo, los grupos de *García*¹¹³, de *Millán-Rodríguez*¹¹² y el *Ali-el-dein*¹¹⁴ coinciden en el mayor tiempo hasta recurrencia en aquellos pacientes que se ha administrado tratamiento endovesical.

En nuestro estudio aparece con efecto protector el **grado tumoral** indiferenciado y no es así en ninguno de los estudios, se conoce que la tasa de recurrencia de los mismos es hasta de 80%¹²⁴, incluso en el trabajo de *Yang*¹²² se demuestra su riesgo mayor de presentar recidiva. Se plantea la posibilidad de que esta diferencia frente al resto de estudios se deba a la observación de una evolución de pacientes tratados que requirieron tratamiento adyuvante y que resultó positivo respecto a la recidiva de los mismos.

Sucede lo mismo cuando se presenta el **estadio tumoral** T1G3 y en los grupos de alto riesgo clasificados por la Asociación Europea de Urología que presentan menor riesgo de recidiva tumoral, ya que es en estos casos en los que el tratamiento adyuvante se realiza con instilaciones de BCG conocida su eficacia en este grupo de pacientes.^{125, 126.}

La **multifocalidad** aparece como factor negativo, es decir, que los pacientes con más tumores tenían más frecuentemente recidivas, esto se demuestra en varios estudios (*Millán-Rodríguez*¹¹², *Ali-el-dein*¹¹⁴ *Arrizabalaga*¹²¹) y se confirma el riesgo independiente en el estudio multivariante, como también sucede en el presente estudio.

El efecto perjudicial de cada **año** que se avanza en el momento del diagnóstico del tumor vesical sólo lo demuestra *Arrizabalaga*¹²¹, obteniendo nosotros también la demostración de su riesgo en el modelo de riesgos de Cox. es en éste estudio de los que aquí se comparan el único que presenta el **sexo** femenino como mayor riesgo de recidiva tumoral relacionándolo con la edad media elevada que presentaban las mujeres en dicho estudio y posibles cambios en el hábito tabáquico.

*Millán-Rodríguez*¹², demuestra que el **tamaño** del tumor vesical por encima de 3 cm. conlleva un incremento en el riesgo de recurrencia, no valorada en nuestro trabajo y no evidenciado su importancia en el resto.

3 b. RESULTADOS PROGRESION TUMORAL

La influencia de la **edad** en el momento del diagnóstico del tumor vesical no se demuestra como factor independiente en los diferentes estudios excepto en el de *Arrizabalaga*¹²¹ y en el nuestro. *Arrizabalaga*¹²¹ encuentra que los pacientes con más de 70 años en el diagnóstico tienen el doble de riesgo de progresar. Se realizó el estudio como variable dicotómica, no como en nuestro estudio que se ha realizado con la edad de manera continua que si aumenta en 10 años el diagnóstico se aumenta 4 veces el riesgo.

Es conocido que de los tumores vesicales superficiales **indiferenciados (G3)** hasta un tercio progresa hacia invasión muscular¹²⁷ aun¹²⁸ cuando se adjunte tratamiento adyuvante.

Excepto en el estudio de *Yang*¹²² y el nuestro el grado tumoral se demuestra como factor relacionado con la progresión. *Yang*¹²² demuestra su relación de forma independiente con un riesgo de progresión del grado indiferenciado de 5-7 veces mayor, en nuestro estudio sin embargo, no mantiene la significación en el estudio multivariante.

En todos trabajos se demuestra la mayor progresión del **estadio tumoral T1G3** frente al resto de superficiales entorno a un 50%^{129, 61} pero no se demuestra la importancia del estadio Ta o T1 de forma independiente, sí en su conjunto; y por otro lado, como ya hemos expuesto previamente el grado tumoral indiferenciado por sí mismo aumenta el riesgo de progresión. En nuestro trabajo, sólo presenta su relevancia en el estudio univariante.

La **recidiva tumoral a los 3 meses** en la mayoría de los trabajos indicará un mayor riesgo de progresión de los pacientes (entre 2 a 9 veces), con menor grado con el que se presenta en el nuestro, que es de 17 veces.

*Millán*¹¹² y *García*¹¹³ demuestran la influencia positiva del **tratamiento adyuvante** intravesical, en concreto del tratamiento con BCG y con dosis de mantenimiento, respecto a la progresión tumoral como ya ha quedado reflejado en la literatura ampliamente y previamente comentado¹²³.

Ante la dificultad de dividir el riesgo de recidiva y/o progresión individual de un paciente usando la clasificación clásica de grupos de riesgo (alto, intermedio y bajo¹³⁰), en la últimas guías clínicas de la Asociación Europea de Urología editadas en el 2006 sobre el tumor vesical no infiltrante, se utilizan como variables para poder cuantificar numéricamente el riesgo de recidiva y progresión tumoral¹³¹:

- Número de tumores (2-7 y mayor o igual a 8)
- Diámetro tumoral (< 3cm o ≥ 3cm)
- Recurrencia previa (≤1 al año o > 1 al año)
- Estadio (Ta o T1)
- Presencia de cis (si o no)
- Grado tumoral (G1,G2,G3)

Se da una puntuación según cada variable y la suma total se clasifica en diferentes grupos en los que se sabe la probabilidad de recidivar o progresar al año y a los 5 años de seguimiento.

Todas estas variables en los diversos estudios realizados han demostrado tener influencia tanto en la recidiva como en la progresión y ser útiles para la toma de decisión de seguimiento y tratamiento de cada paciente en concreto, ya que como se ha comentado es una enfermedad de comportamiento heterogéneo. Como consecuencia no se puede determinar un esquema único para utilizar en todos los pacientes, tenemos que plantearnos el riesgo personal de cada paciente.

3 c. RESULTADOS SUPERVIENCIA CANCER ESPECIFICA

Al igual que en el estudio de la progresión tumoral, en el trabajo de *Arrizabalaga*¹²¹ y el nuestro se demuestra la menor supervivencia cáncer específica conforme mayor es la **edad** en el momento del diagnóstico tumoral. Probablemente este motivado por el mayor riesgo de progresión y peor evolución dado que hasta hace pocos años no se realizaba tratamiento quirúrgico mediante cistectomía a determinadas edades, siendo el único tratamiento que ha demostrado mejores tasas de curación.

Así se pone de manifiesto, como factor independiente, el efecto deletéreo de la mayor edad al momento del diagnóstico en la evolución y supervivencia del tumor vesical superficial, del mismo modo que ocurre con otras patologías tumorales urológicas como es el carcinoma renal recientemente presentado en el Congreso Europeo De Urología, Berlín 2007.^{132, 133, 134.}

El **grado tumoral** indiferenciado disminuye la supervivencia en el trabajo de *Millán*¹¹², y en el nuestro, no resultando así en el resto, a pesar de estar reconocida su influencia en la literatura.

Además la presencia de **recidiva tumoral a los 3 meses** de la resección transuretral también aumenta el riesgo de disminuir la supervivencia cáncer específica 14 veces más en nuestro trabajo frente a sólo una vez más en el de *Yang*¹²².

*Millán*¹¹² en su trabajo demuestra la relevancia de la presencia de *cis* y de haber administrado tratamiento adyuvante en la supervivencia cáncer específica.

En la actualidad, en la búsqueda de nuevos factores que sirvan de ayuda para determinar la evolución del tumor vesical, se están investigando nuevos campos dentro del estudio anatomopatológico como son la presencia de reacción inflamatoria en la lámina propia que presentaría mejor pronóstico en cuanto a la recidiva.¹³⁵

En el ámbito de la genética desde hace años existen estudios que valoran la expresión de determinados genes y la mayor supervivencia libre de enfermedad de los pacientes.^{136- 140} Además de numerosos estudios orientados a la eficacia de las diversas terapias intravesicales.

Extrapolando la evolución de los pacientes estudiados podremos hacer un seguimiento mayor en la búsqueda de nuevas recidivas tumorales en aquellos pacientes en los que se diagnostique en edades más avanzadas por primera vez y que presenten multifocalidad tumoral. Por otro lado, en aquellos con grado tumoral indiferenciado a los que se les ha administrado tratamiento adyuvante tras la resección, podemos ser menos agresivos en la frecuencia de pruebas de seguimiento dada la mejor evolución en cuanto a la recidiva tumoral.

La recidiva tumoral en nuestros pacientes con tumor vesical superficial clasificados clásicamente como de alto riesgo parece estar controlada con el tratamiento adyuvante administrado. Sería interesante valorar los efectos secundarios de estos tratamientos y riesgo-beneficio para plantear ampliar dichos tratamientos al resto de pacientes y valorar si disminuyen también el riesgo de recidiva.

Por otro lado a mayor edad al diagnóstico y antecedentes de recidiva tumoral en los 3 meses tras resección, se deben plantear esquemas y tratamiento más estrictos dado el probable riesgo mayor de progresar y disminuir la supervivencia cáncer específica.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La edad media de presentación del tumor vesical en nuestra área sanitaria es de 69 años y la mayoría son varones. De éstos, más de la mitad son estudiados mediante ecografía por presentar macrohematuria.
2. El tipo histológico predominante es el carcinoma urotelial y casi $\frac{3}{4}$ partes son superficiales en el momento del diagnóstico.
3. Las tasas de incidencia en nuestra área durante 1994 a 2004 son similares a las del Hospital Universitario Lozano Blesa que son superiores a la media europea.
4. En los dos últimos años de estudio (2002 y 2003) se evidencia un descenso en la incidencia en el varón al contrario que en la mujer.
5. El riesgo estimado de padecer cáncer vesical por el hábito tabáquico es 2,6 veces superior.
6. Se observa mayor recidiva tumoral en los pacientes a estudio: sin tratamiento adyuvante, con grados diferenciados, que no presenten estadio T1 G3 y pertenecientes a grupos de bajo riesgo de recidiva y progresión según EAU.
7. En nuestros pacientes la progresión tumoral se presenta en edades mas altas en el momento del diagnóstico, con multifocalidad tumoral, estadio T1, indiferenciación tumoral, recidiva antes de los 3 meses y pertenecientes a grupos de alto riesgo de recidiva y progresión según EAU.
8. Observamos menor supervivencia cáncer específica en nuestros pacientes: con edad mayor en el momento del diagnóstico, estadio T1, grado tumoral indiferenciado, recidiva temprana y en pacientes pertenecientes a grupos de alto riesgo de recidiva y progresión según EAU.
9. La edad más avanzada en el momento del diagnóstico inicial del tumor vesical es el factor independiente de mayor riesgo de recidiva y progresión tumoral y de menor supervivencia cáncer específica.

10. La multifocalidad tumoral presente en el momento del diagnóstico inicial se presenta como factor independiente de riesgo de recidiva.
11. La existencia de recidiva tumoral temprana (antes de los 3 meses) es el factor independiente de mayor riesgo de progresar y de presentar menor supervivencia cáncer específica.
12. El modelo de riesgos creado para la recidiva tumoral presenta un buen ajuste de las variables del mismo, no así el de progresión y supervivencia cáncer específica.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B. Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer. Informe de Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. PDF [en línea] fecha de acceso 19 septiembre de 2005. URL disponible en <http://cne.iscii.es/cancer>.
2. J Ferlay, L Teppo y DB Thomas. Cancer incidence in five continents. Vol. VIII. Scientific Publications Nº155 . IARC Press 2002.
3. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wings PA: Cancer statistics, 2000. CA cáncer J Clin 2000; 50:7.
4. F.J. Romero Fernández, M. Bernal Pérez, E. Gómez Trullén, F.J.Gómez Bernal, G. Gómez Bernal. "Tasas de incidencia del cáncer urológico en el Área Sanitaria III de la provincia de Zaragoza". Actas Urol. Esp. 1999. 23 (5). Pág. 62. A (P40).
5. F.J. Romero Fernández, M. Bernal Pérez, F.J.Gómez Bernal, G. Gómez Bernal. "Tasas de incidencia del cáncer de vejiga en el Área Sanitaria III de la provincia de Zaragoza". Actas Urol. Esp. 1999. 23 (5). Pág. 174. A (P165).
6. Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. Cancer 1995;75(suppl):316.
7. Moyano Calvo JL, Gutiérrez González M, Pérez-Lanzac Llorca A, Molina Carranza A, Álvarez-Ossorio Fernández JL, Sánchez Sánchez E, et al. Actas Urol Esp. 2005 Jan; 29(1):82-8.
8. Greenlee Rt, Murray T, Bolden S, Wingo PA: CA Cancer J Clin. 2000 Jan-Feb;50(1):7-33.
9. Arrizabalaga M, Mora M, Navarro J, Castro M, Extramiana J, Manas A, et al: Epidemiología descriptiva del cáncer vesical en el área sanitaria 8 de Madrid. Estudio retrospectivo sobre 315 pacientes. Actas Urol Esp 18: 258-265; 1994.
10. McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. Am J Epidemiol. 2006 Feb 1;163(3):236-44.
11. Cantwell MM, Lacey JV Jr, Schairer C, Schatzkin A, Michaud DS. Reproductive factors, exogenous hormone use and bladder cancer risk in a prospective study. Int J Cancer. 2006 Nov 15;119(10):2398-401.

12. Yamamura J. Present aspects and problems regarding occupational bladder cancer due to exposure to aromatic amines. *J UOEH*. 1989 Dec 1;11(4):495-504.
13. Talaska G: Aromatic amines and human urinary bladder cancer: exposure sources and epidemiology. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2003 May;21(1):29-43.
14. Boffetta P, Nyberg F. Contribution of environmental factors to cancer risk. *Br Med Bull*. 2003;68:71-94.
15. Chen YC, Su HJ, Guo YL, Houseman EA, Christiani DC. Interaction between environmental tobacco smoke and arsenic methylation ability on the risk of bladder cancer. *Cancer Causes Control*. 2005 Mar; 16(2):75-81.
16. Cohen S, Johanson S: Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Urol Clin of Nor Amer* 19 (3): 421-27; 1992.
17. Ward EM, Burnett CA, Ruder A, Davis-King K. Industries and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997 May;8(3):356-70.
18. Manuela Gago-Dominguez, Douglas A.Bell, Mary A. Watson, Jian-Min Yuan, J.Esteban Castela, David W.Hein, et al. Permanent hair dyes and bladder cancer: risk modification by cytochrome P4501A2 and N-acetyltransferases 1 and 2. *Carcinogenesis* vol.24 no.3 pp.483–489, 2003.
19. Hung RJ, Boffetta P, Brennan P, Malaveille C, Gelatti U, Palcidi D, et al: Genetic polymorphisms of MPO, COMT, MnSOD, NQO1, interactions with environmental exposures and bladder cancer risk *Carcinogenesis*. 2004 Jun;25(6):973-8.
20. M P A Zeegers, G M H Swaen, I Kant, R A Goldbohm, and P A van den Brandt Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population based case cohort study in the Netherlands. *Occup Environ Med* 2001;58:590–596.
21. Colt JS, Baris D, Stewart P, Schned AR, Heaney JA, Mott LA, Silverman D et al. Occupation and bladder cancer risk in a population-based case-control study in New Hampshire. *Cancer Causes Control*. 2004 Oct;15(8):759-69.
22. Zheng T, Cantor KP, Zhang Y, Lynch CF. Occupation and bladder cancer: a population-based, case-control study in Iowa. *J Occup Environ Med*. 2002 Jul;44(7):685-91.

23. Mannetje A, Kogevinas M, Chang-Claude J, Cordier S, Gonzalez CA, Hours M et al. Occupation and bladder cancer in European women. *Cancer Causes Control*. 1999 Jun;10(3):209-17.
24. Kogevinas M, 't Mannetje A, Cordier S, Ranft U, Gonzalez CA, Vineis P et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control*. 2003 Dec;14(10):907-14.
25. Carpenter L, Roman E. Cancer and occupation in women: identifying associations using routinely collected national data. *Environ Health Perspect*. 1999 May;107 Suppl 2:299-303.
26. Kogevinas M, Sala M, Boffetta P, Kazerouni N, Kromhout H, Hoar-Zahm S. Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence. *Occup Environ Med*. 1998 Jan;55(1):1-12.
27. Serra C, Bonfill X, Sunyer J, Urrutia G, Turuguet D, Bastus R et al. Bladder cancer in the textile industry. *Scand J Work Environ Health*. 2000 Dec; 26(6):476-81.
28. Fernández Fernández A, Gil Fabra J, Vázquez Medrano A, Otero Mauricio G. Occupation and bladder tumor. Results of a study of incident cases. *Actas Urol Esp*. 1995 Feb; 19(2):128.
29. Weihs MR, Diehl V: Artificial sweeteners--do they bear a carcinogenic risk?. *Ann Oncol*. 2004 Oct;15(10):1460-5.
30. Tavani A, La Vecchia C: Coffee and cancer: a review of epidemiological studies, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev*. 2000 Aug;9(4):241-56.
31. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2006 Jun;3(6):327-40.
32. Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, Van den Brandt PA: The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World J Urol*. 2004 Feb;21(6):392-401.
33. Kellen E, Zeegers M, Paulussen A, Van Dongen M, Buntinx F. Fruit consumption reduces the effect of smoking on bladder cancer risk. The Belgian case control study on bladder cancer. *Int J Cancer*. 2006 May 15;118(10):2572-8.

34. Tredaniel J, Boffeta P, Saracci R, Hirsch A. Environmental tobacco smoke and the risk of cancer in adults. *Eur J Cancer*. 1993;29A(14):2058-68.
35. Lee Pen. Environmental tobacco smoke and cancer of sites other than the lung in adult non-smokers. *Food Chem Toxicol*. 2002 Jun; 40(6):747-66.
36. Tobacco Free Initiative (TFI).Cancer. WHO.[fecha de acceso en 19 septiembre 2005] URL disponible en <http://www.who.int/tobacco/research/cancer/en/>.
37. O. Auerbach and L. Garfinkel. Histologic changes in the urinary bladder in relation to cigarette smoking and use of artificial sweeteners *Cancer* 1989. 64: 983-987.
38. Carpenter. Clinical experience with transitional cell carcinoma of the bladder with special reference to smoking *J Urol* 1989. 141: 527-528.
39. Augustine, J. Hebert, and G.C. Kabat, et al. Bladder cancer in relation to cigarette smoking *Cancer Res* 1988. 48: 4405-4408.
40. Kogevinas M, Trichopoulos D (2000) Urinary bladder cancer. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (eds) *Textbook of Cancer Epidemiology* 1st ed. Oxford University Press, New York, pp 446–466.
41. Brennan P, Bogillot O, Greiser E, et al. (2001) The contribution of cigarette smoking to bladder cancer in women (pooled European data). *Cancer Cause Control* 12:411–417.
42. Esteban Castelao et al.:Gender and smoking related bladder cancer risk. [*J Natl Cancer Inst* 2001;93: 538-451.
43. Puente D, Hartge P, Greiser E, et al. A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women. *Cancer Causes Control*. 2006 Feb;17(1):71-9.
44. M. Slattery, M. Schmacher, and D.W. West, et al. Smoking and bladder cancer *Cancer* 1988. 61: 402-408.
45. P. Hartge, D. Silverman, and R. Hoover, et al. Changing cigarette habits and bladder cancer risk: a case control study *J Natl Cancer Inst* 1987. 78: 1119-1125.

46. Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sorensen M, Frederiksen K, Christensen J, Tjonneland A, et al. Tobacco smoke and bladder cancer-in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer*. 2006 Nov 15;119(10):2412-6.
47. Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, Malats N, Real FX, Garcia-Closas M, et al. Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Jul;15(7):1348-54.
48. Jaskula-Sztul R, Sokolowski W, Gajeccka M, Szyfter K: Association of arylamine N-acetyltransferase (NAT1 and NAT2) genotypes with urinary bladder cancer risk. *J Appl Genet*. 2001;42(2):223-31.
49. Choi JY, Lee KM, Cho SH, Kim SW, Choi HY, Lee SY, et al: CYP2E1 and NQO1 genotypes, smoking and bladder cancer. *Pharmacogenetics*. 2003 Jun; 13(6):349-55.
50. Bell DA, Taylor JA, Paulson DF, Robertson CN, Moler JL, Lucier GW. Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GSTM1) that increases susceptibility to bladder cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Jul 21;85(14):1159-64.
51. Vineis P, Marinelli D, Autrup H, Brockmoller J, Cascorbi I, Daly AK et al. Current smoking, occupation, N-acetyltransferase-2 and bladder cancer: a pooled analysis of genotype-based studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Dec;10(12):1249-52.
52. A.A. Sandberg and C.S. Berger. Review of chromosome studies in urological tumors. II. Cytogenetics and molecular genetics of bladder cancer *J Urol* 1994. 151: 545-560.
53. Lin J, Spitz MR, Dinney CP, Etzel CJ, Grossman HB, Wu X. Bladder cancer risk as modified by family history and smoking. *Cancer*. 2006 Jul 14;107(4):705-711.
54. Soloway MS. The management of superficial bladder cancer. *Cancer*. 1980 Apr 15;45(7 Suppl):1856-65.
55. J.I. Epstein, M.B. Amin, and V.R. Reuter, et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification of Urothelial (Transitional Cell) Neoplasms of the Urinary Bladder. *Am J Surg.Path* 1998. 22: 1435-1448.
56. Oosterlink, W., Lobel, B.,Jaske, G., Malmström, P.U., Stöckle, M., Sternberg, C. (2002) Guidelines on Bladder Cancer. *European Urology*; 41 : 105-112.

57. Allard P, Bernard P, Fradet Y, Tetu B. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. *Br J Urol* 1998; 81: 692-698.
58. GR. Proof, P.P. Griffin, WU. Shipley. Bladder carcinoma as a systematic disease. *Cancer* 1979. 43: 2532.
59. Mansson A, Anderson H, Collen S. Time lag to diagnosis of bladder cancer- influence of psychosocial parameters and level of health-care provision. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27: 363-365.
60. Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Microscopic haematuria: urological investigations using a standard protocol. *Br J Urol* 1996; 78: 691-698.
61. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol.* 1997 Jul; 158(1):62-7.
62. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol* 1996; 155: 1233-1238.
63. Lamm DL, Crawford ED, Blumenstein B, Crisimmann JD, Montie JE, Gottesman JE, et al. Maintenance BCG immunotherapy for recurrent Ta, T1 and tis transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized prospective southwest Oncology Group study. *J Urol* 2000; 163: 1124-1229.
64. Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, Wesler K, Busch C, Norlen BJ. 5-year follow up of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1999; 161:1124-1127.
65. Holmangs S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine follow-up urography is not necessary. *J Urol* 1998; 160: 45-48.
66. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneighini A, Artibani W, Garbeglio A. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* 1991; 14: 45-50.

67. Stöckle M, Wellek S, Meyenburg W, Voges GE, Fischer U, Gertenbach U, et al. radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement. *Urology* 1996; 48: 868-875.
68. Hastie KJ, Hamdy FC, Collins MC, Williams JL. Upper tract tumors following cystectomy for bladder cancer. Is routine intravenous urography worthwhile? *Br J Urol* 1991; 67: 29-31.
69. Riley GF, Potosky AL, Lubitz JD, Kessler LG. Medicare payments from diagnosis to death for elderly cancer patients by stage at diagnosis. *Med Care.* 1995 Aug;33(8):828-41.
70. Sangar VK, Ragavan N, Matanhelia SS, Watson MW, Blades RA. The economic consequences of prostate and bladder cancer in the UK. *BJU Int.* 2005 Jan;95(1):59-63.
71. Hedelin H, Holmang Sm Wiman L. The cost of bladder tumour treatment and follow-up. *Scand J Urol Nephrol.* 2002;36(5):344-7.
72. United Nations. *World Population Prospects 1990.* New York: United Nations; 1991.
73. Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J, Lwanga SK. *Adequacy of sample size in Health studies.* Nueva York: John Wiley & Sons, 1995.
74. Jekel JF, Elmore JG, Katz DL. *Epidemiology Biostatistics and preventive Medicine .* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996.
75. Oakes M. The logia of significance test. In: *Statistical Inference.* E. R. I. Chestnut hill, Ma. 1986:3-21.
76. McLeod, A. Ian (1985), "Remark AS R58. A remark on algorithm AS 183. An efficient and portable pseudos-random number generator," *Applied Statistics*, 34, 198-200.
77. Disponible en: [Http://www.tufts.edu/~gdallal/randomize.htm](http://www.tufts.edu/~gdallal/randomize.htm).
78. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol.* 2002 Feb; 41(2):105-12.
79. Katz MH, Hauck WW. Proportional hazards (Cox) regression. *J Gen Intern Med.* 1993; 8:702-11.

80. Kleinbaum D. Survival analysis. Nueva York (NY): Springer-Verlag, 1996.
81. Miñarro R, Black RJ, Martinez C. Cancer incidence and mortality in Spain: patterns and trends [Incidencia y mortalidad de cáncer en España: patrones y tendencias]. IARC technical report No. 36., international agency for research on cancer, Lyon (2000).
82. Cuchí, T., Abadía, M. J. (edits.). Estadística Oncológica de la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer. Años 1997 y 1998.; Madrid, Departamento Nacional de Estadística y Epidemiología de la Fundación Científica de la A.E.C.C.; 2001.
83. Parkin, D. M., Whelan, S. L., Ferlay, J., Raymond, L., and Young, J. (edits.). Cancer Incidence in Five Continents; IARC Scientific Publications Nº 143. Lyon, International Agency for Research on Cancer World Health Organization (IARC); 1997: 846-847.
84. Navarro Sánchez C: Los registros de cáncer de población en España. En: Fundación Científica de la A.E.C.C. (edit.): Simposio sobre Registros de Tumores. Madrid, Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer.; 1999: 45-52.
85. Bullard J, Coleman MP, Robinson D y cols. Completeness of cancer registration: a new method for routine use. British Journal of Cancer 2000; 82: 1111-1116.
86. Pakilit AT, Kahn BA, Petersen L y cols. Making Effective Use of Tumor Registries for Cancer Survivorship Research. Cancer 2001; 92: 1305-1314.
87. Cuchí T: Sistemas de información sobre cáncer. Situación de los registros de cáncer en España (Curso corto sobre Registros Hospitalarios de Tumores). En: Puras A, García-Bragado F y cols. (edits.): Libro de Conferencias del XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. Pamplona, 2001: 202-205.
88. López-Abente G, Pollán M, Vergara A, Ardanaz E, Moreo P, Moreno C et al. Tendencia temporal de la incidencia de cáncer en Navarra y Zaragoza. Gac Sanit 2000; 14: 100-109.
89. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (Eds). Cancer Incidence in Five Continents Vol VIII. IARC Scientific publications No 155. Lyon 2002.
90. Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union 1998, version 5.0. IARC Cancer Base No 4. Lyon, IARC Press 1999.

91. López-Abente G, Pollán Santamaría M, Aragonés Sanz N, Pérez Gómez B, Hernández Barrera V, Berta Suárez Rodríguez et al. Plan Integral del Cancer: Situación del cancer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo 2004 (en prensa).
92. Santos Arrontes D, Páez Borda A, Lujan Galán M, Llanes Gonzalez L, Escalera Almendros C, Pascual Mateos C, et al. Incidencia del cáncer urológico en un área sanitaria de 300.000 habitantes. *Actas Urol Esp.* 2004 Oct; 28(9):646-9.
93. En <http://www.ine.es/inebase/cgi/axi>. Última entrada 12 abril 2007.
94. Hayne D, Arya M, Quinn MJ, Babb PJ, Beacock CJ, Patel HR. Current trends in bladder cancer in England and Wales. *J Urol.* 2004;172:1051-5.
95. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006 Mar-Apr;56(2):106-30.
96. Howe HL, Wu X, Ries LA, Cokkinides V, Ahmed F, Jemal A, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2003, Featuring Cancer among U.S. Hispanic/Latino Populations. *Cancer.* October 1, 2006.
97. Vassallo, J.A.; Barrios, E.- Actualización Ponderada de los Factores de Riesgo del Cáncer. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, 2003.
98. 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;89:630-639.
99. 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; Feb;13(1):83-90.
100. Pohlabeln H, Jockel KH, Bolm-Audorff U. Non-occupational risk factors for cancer of the lower urinary tract in Germany. *Eur J Epidemiol.* 1999 May;15(5):411-9.
101. Jarrar K, Johansson B, Bolm-Audorff U, Woitowitz HJ, Weidner W. A case-control study for the recognition of non occupational risk factors for tumors of the lower urinary tract. *Dtsch Med Wochenschr.* 1996 Mar 15; 121(11):325-30.

102. Lopez-Abente G, Gonzalez CA, Errezola M, Escolar A, Izarzugaza I, Nebot M, et al. Tobacco smoke inhalation pattern, tobacco type, and bladder cancer in Spain. *Am J Epidemiol*. 1991 Oct 15;134(8):830-9.
103. Momas I, Daures JP, Festy B, Bontoux J, Gremy F. Bladder cancer and black tobacco cigarette smoking. Some results from a French case-control study. *Eur J Epidemiol*. 1994 Oct; 10(5):599-604.
104. Urrutia G, Serra C, Bonfill X, Bastus R; Grupo Trabajo para el Estudio del Cancer de Vejiga Urinaria en la Comarca del Valles Occidental. Incidencia del cáncer de vejiga urinaria en un área industrializada de España. *Gac Sanit*. 2002 Jul-Aug;16(4):291-7.
105. Underwood W 3rd, Dunn RL, Williams C, Lee CT. Gender and geographic influence on the racial disparity in bladder cancer mortality in the US. *J Am Coll Surg*. 2006 Feb; 202(2):284-90.
106. García Mediero JM, Pérez López JM, de Cabo Ripoll M, Samblas García R, Rubio Bodemer MJ, Álvarez G, et al. Características epidemiológicas de las neoplasias en la provincia de Cuenca en los últimos 17 años. *Actas Urol Esp*. 2004 Jul-Aug; 28(7):497-505.
107. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Haferman MD, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol*. 1983 Dec; 130(6):1083-6.
108. Fitzpatrick JM. Superficial bladder cancer n. *World J Urol* 1993; 11: 142-7.
109. Sanchez-Chapado M, Angulo Cuesta J. Expression of dominant oncogenes and tumor suppressor genes in bladder carcinoma. *Arch Esp Urol*. 1995 Jan-Feb;48(1):1-12.
110. 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 May;49(4):374-84.
111. Rodríguez Alonso, S. Pita Fernández, J. González-Carreró, J.L. Nogueira March. Análisis multivariado de recidiva y progresión en el carcinoma de células transicionales de vejiga en estadio T1. valor pronóstico de p53 y ki67. *Actas Urol Esp*. 27 (2):132-141, 2003.
112. Millán-Rodríguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodríguez J. Multivariate análisis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol*. 2000 Jan;163(1):73-8 .

113. García Rodríguez J, Fernández Gómez JM^a, Escaf Bramadah S, González Álvarez RC, Rodríguez Robles L, Miranda Aranzubia O. Factores pronósticos en la recidiva y progresión del Cáncer superficial vesical. Grupos de riesgo (parte I). *Actas Urol Esp.* 2006; 30(10):998-1008. (parte II). *Actas Urol Esp.* 2006; 30(10):1009-1016.
114. Ali-el-dein, O. Sarhan, A. Hinev, El-H.I. Ibrahiem, A. Nabeeh, M.A. Ghoneim. Superficial bladder tumours: analysis of prognostic factors and construction of a predictive index. *BJU Int.* 2003 Sep; 92(4): 393-9.
115. Takashi M, Wakai K, Hattori, Furuhashi K, Ono Y, Ohsima S, et al. Multivariate evaluation of factors affecting recurrence, progression, and survival in patients with superficial bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin (Tokyo 172 strain) therapy: significance of concomitant carcinoma. *Int Urol Nephrol.* 2002; 33(1):41-7.
116. Martínez-Piñeiro JA, Martínez-Piñeiro L, Solsona E, Rodríguez RH, Gómez JM, Martín MG, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol.* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1242-7.
117. Gunlusoy B, Degirmenci T, Aíslan M, Nergiz N, Minareci S, Ayder AR. Recurrence and progression of T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *Urol Int.* 2005;75(2):107-13.
118. Angulo JC, Lopez JI, Grignon DJ, Sanchez-Chapado M..Muscularis mucosa differentiates two populations with different prognosis in stage T1 bladder cancer.*Urology*, 1995 Jan;45(1):47-53.
119. Ooesterlinck W. Guidelines on diagnosis and treatment of superficial bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol.* 2004, 56(1):65-72.
120. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997; 12:488-94.
121. Arrizabalaga Moreno M, García Gonzalez JI, Díez Rodríguez J, Pérez Garnelo MJ, Navarro Sebastián J, Castro Pita M, et al. Evolución y pronóstico a medio y largo plazo de los tumores vesicales superficiales. *Actas Urol Esp.* 2001 Nov-Dic; 25(10): 710-719.

122. Yang TB, Zeng FH, Sun ZQ. Prognostic factors for primary superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a retrospective cohort study. *Chin Med J (Engl)*. 2006 Nov 5;119(21):1821-8.
123. Silvestre RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder: a meta-analysis of Publisher-results of randomised clinical trials. *J Urol*. 2004; 171(6 Pt1): 2186-2190.
124. Herr HW. Tumor progression and survival of patients with high grade, non-invasive papillary (Ta G3) bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol* 2000; 163 (1): 60-61.
125. Huncharek, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Am J Clin Oncol* 2003;26:402-407.
126. 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* 2004;93:485-490.
127. Jakse G, Loidl W, Seeber G, Hofstadter F. Stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: an unfavorable tumor? *J Urol*. 1987 Jan;137(1):39-43.
128. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study. *J Urol*. 1997 Mar;157(3):800-3
129. Herr HW. Tumour progression and survival in patients with T1 G3 bladder tumours: 15 years outcome. *Br J Urol* 1997; 80: 162-765.
130. Oosterlinck W, Lobel B, Jackse G, Malmstrom PU, Stockle M, Strenberg C. EAU Recommendations 2001. "Guidelines on bladder cancer". *Prog Urol*. 2002 Nov;12(5):1161-3.
131. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes A, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49:466-477.

132. Trinh Q.D., Karakiewicz P., Jeldres C., Salomon L., De La Taille A., Tostain J., et al. Age is a mayor determinant of renal cell carcinoma-specific mortality after nephrectomy. En European Urology supplements. 22 Congreso Annual EAU, Alemania, 21-24 Marzo 2007. Abst.163.
133. Verhoest G., Veillard D., Guille F., De La Taille A., Salomon L., Abbou C., et al. Relationship between age at diagnosis and clinicopathologic features of renal cell carcinoma. En European Urology supplements. 22 Congreso Annual EAU, Alemania, 21-24 Marzo 2007. Abst.164.
134. Trinh Q.D., Karakiewicz P., Jeldres C., Salomon L., De La Taille A., Tostain J., et al. Age is the foremost predictor of cancer-specific mortality in patients with incidentally diagnosed renal cell carcinoma. En European Urology supplements. 22 Congreso Annual EAU, Alemania, 21-24 Marzo 2007. Abst.557.
135. Cai T, Nesi G, Boddi V, Mazzoli S, Dal Canto M, Bartoletti R. Prognostic role of the tumor-associated tissue inflammatory reaction in transitional bladder cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2006 Aug; 16(2):329-34.
136. Rosell Costa D, Zudaire JJ, Robles JE, Berian Polo JM. Molecular biology of bladder cancer. *Arch Esp Urol.* 1999 Jul-Aug;52(6):693-705.
137. Moreno Sierra J, Maestro de las Casas ML, Redondo Gonzalez E, Fernandez Perez C, del Barco Barriuso MT, Sanz Casla V, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in the prognosis of bladder carcinoma. Experience of 5 years. *Arch Esp Urol.* 2000 May;53(4):323-31.
138. Moreno Sierra J, Maestro de las Casas ML, Redondo Gonzalez E, Fernandez Perez C, del Barco Barriuso V, Sanz Casla MT, et al. P185 (Neu) oncoprotein in the prognosis of bladder carcinoma. Experience of 5 years. *Arch Esp Urol.* 2000 Apr;53(3):238-44.
139. Quintero A, Alvarez-Kindelan J, Luque RJ, Gonzalez-Campora R, Requena MJ, Montironi R, et al. Ki-67 MIB1 labelling index and the prognosis of primary TaT1 urothelial cell carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol.* 2006 Jan;59(1):83-8.
140. Schultz IJ, Wester K, Straatman H, Kiemenev LA, Babjuk M, Mares J, et al. Gene expression analysis for the prediction of recurrence in patients with primary ta urothelial cell carcinoma. *Eur Urol.* 2007 Feb;51(2):416-23.

APÉNDICE

APENDICE

Para llevar a cabo el proceso de modelización de los deferentes estudios (recidiva, progresión y supervivencia cáncer específica) se ha utilizado el modelo de regresión proporcional de Cox, seleccionando los factores que resultan significativos tras un ajuste de los datos.

Debido a que existen diversos métodos de ajuste, y con el fin de ser lo más consistentes posibles se ha ajustado dicho modelo mediante dos diferentes técnicas en SPSS (*comando SPSS COXREG*). La primera de esas técnicas emplea un método de selección de covariables iterativo (*subcomando /METHOD=FSTEP(COND)*). Este método añade de forma iterativa las variables que considera más significativas en cada etapa, y en este sentido, se puede decir que va aumentando el modelo con aquellos factores que aportan más información al mismo. La segunda de las técnicas empleadas consiste en un ajuste del modelo con todas las covariables al mismo tiempo (*subcomando /METHOD=ENTER*). Con este método, y al entrar todas las variables al mismo tiempo, todas ellas compiten por la información presente en los datos al mismo tiempo, siendo las variables significativas aquellas que son capaces de aglutinar más información en dicha competencia. Si bien existen algunas diferencias de significación, en la mayor parte de los casos los modelos son similares, lo que justifica más aún si cabe la importancia de los modelos que se obtienen.

Los modelos resultantes del proceso de selección de variables han sido sometidos a una diagnosis de los mismos en la que principalmente se buscaba estudiar la adecuación del modelo de regresión de Cox a los datos. Dicha diagnosis del modelo se ha llevado a cabo mediante gráficos Log Minus Log (LML) de la función de supervivencia y el estudio de tendencias en los residuos de Schoenfeld respecto del logaritmo de los tiempos de supervivencia y el test de ANOVA que lo confirma.

I. MODELIZACION DE LA RECIDIVA TUMORAL

Se estima un modelo mediante la introducción de las variables que consideramos importantes en el estudio **paso a paso**, introduciendo en el modelo una por una según se decidieron por importancia ya reconocida o con interés de conocerla.

COXREG

```
tiempore /STATUS=recurren('1')  
/CONTRAST (sexo)=Indicator(1)  
/CONTRAST (tabaquis)=Indicator(1)  
/CONTRAST (tat12gru)=Indicator(1)  
/CONTRAST (grado_1)=Indicator(1)
```

/CONTRAST (multifoc)=Indicator(1)
 /CONTRAST (adyuvanc)=Indicator(1)
 /METHOD=FSSTEP(COND) edaddiag sexo tabaquis tat12gru grado_1 multifoc adyuvanc
 /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) .

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	236	29,1%
	Censurado	235	28,9%
	Total	471	58,0%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	336	41,4%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	5	,6%
	Total	341	42,0%
Total		812	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo recurrencia

Codificaciones de variables categóricas(b,c,d,e,f,g)

			Frecuencia	(1)	(2)
SEXO(a)	0	=Mujer	91	0	
	1	=Varón	385	1	
TABAQUIS(a)	0	=No	133	0	
	1	=Sí	343	1	
TAT12GRU(a)	0	=Ta	169	0	
	1	=T1	307	1	
GRADO_1(a)	1	=Bien diferenciado	33	0	0
	2	=Mod. diferenciado	349	1	0
	3	=Indiferenciado	94	0	1
MULTIFOC(a)	0	=No	258	0	
	1	=Sí	218	1	
ADYUVANC(a)	0	=No	252	0	
	1	=Sí	224	1	

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: SEXO (Sexo)

c Variable de categoría: TABAQUIS (Tabaquismo)

d Variable de categoría: TAT12GRU (Categoría Ta-1 (2 grupos) EAU)

e Variable de categoría: GRADO_1 (Grado 1ª RTU)

f Variable de categoría: MULTIFOC (MF)

g Variable de categoría: ADYUVANC (Adyuvancia en 1ª RTU)

Bloque 0: Bloque inicial

Variables que no están en la ecuación(a)

	Puntuación	gl	Sig.
EDADDIAG	2,038	1	,153
SEXO	2,751	1	,097
TABAQUIS	2,912	1	,088
TAT12GRU	,700	1	,403
GRADO_1	8,238	2	,016
GRADO_1(1)	2,311	1	,128
GRADO_1(2)	6,975	1	,008
MULTIFOC	2,816	1	,093
ADYUVANC	,118	1	,732

a Chi-cuadrado residual = 20,778 con 8 gl Sig. = ,008

Bloque 1: Método = Por pasos hacia adelante (RV condicional)

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(d,e)

Paso	-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
		Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1(a)	2622,306	8,238	2	,016	8,779	2	,012	8,779	2	,012
2(b)	2617,278	13,253	3	,004	5,029	1	,025	13,808	3	,003
3(c)	2613,341	17,155	4	,002	3,936	1	,047	17,744	4	,001

a Variables introducidas en el paso número 1: GRADO_1

b Variables introducidas en el paso número 2: MULTIFOC

c Variables introducidas en el paso número 3: EDADDIAG

d Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 2631,085

e Bloque inicial número 1. Método = Por pasos hacia adelante (RV condicional)

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 GRADO_1			8,064	2	,018	
Nombre de variable GRADO_1(1)	-,239	,222	1,157	1	,282	,788
Nombre de variable GRADO_1(2)	-,712	,274	6,760	1	,009	,491
Paso 2 GRADO_1			10,213	2	,006	
Nombre de variable GRADO_1(1)	-,329	,226	2,121	1	,145	,720
Nombre de variable GRADO_1(2)	-,843	,280	9,047	1	,003	,430
MULTIFOC	,300	,134	5,036	1	,025	1,350
Paso 3 EDADDIAG			3,852	1	,050	1,012
GRADO_1			12,185	2	,002	
Nombre de variable GRADO_1(1)	-,396	,229	2,996	1	,083	,673
Nombre de variable GRADO_1(2)	-,949	,286	11,048	1	,001	,387
MULTIFOC	,298	,134	4,972	1	,026	1,348

Variables que no están en la ecuación(a,b,c)

		Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	EDADDIAG	3,912	1	,048
	SEXO	2,310	1	,129
	TABAQUIS	2,314	1	,128
	TAT12GRU	,071	1	,790
	MULTIFOC	5,070	1	,024
	ADYUVANC	,405	1	,525
Paso 2	EDADDIAG	3,854	1	,050
	SEXO	3,395	1	,065
	TABAQUIS	3,084	1	,079
	TAT12GRU	,001	1	,975
	ADYUVANC	,001	1	,981
Paso 3	SEXO	3,497	1	,061
	TABAQUIS	2,016	1	,156
	TAT12GRU	,044	1	,833
	ADYUVANC	,041	1	,840

a Chi-cuadrado residual = 12,676 con 6 gl Sig. = ,048

b Chi-cuadrado residual = 7,809 con 5 gl Sig. = ,167

c Chi-cuadrado residual = 3,844 con 4 gl Sig. = ,427

Modelo si se elimina el término

Término eliminado		Chi-cuadrado de la pérdida	gl	Sig.
Paso 1	GRADO_1	8,779	2	,012
Paso 2	GRADO_1	11,009	2	,004
	MULTIFOC	5,029	1	,025
Paso 3	EDADDIAG	3,937	1	,047
	GRADO_1	13,060	2	,001
	MULTIFOC	4,968	1	,026

Medias de las covariables

	Media
EDADDIAG	66,492
SEXO	,813
TABAQUIS	,726
TAT12GRU	,641
GRADO_1(1)	,730
GRADO_1(2)	,200
MULTIFOC	,461
ADYUVANC	,476

Para valorar la posible modificación según la forma de introducción de las variables a estudio en el modelo, se realiza ahora el modelo mediante la introducción de todas las variables **al mismo tiempo** compitiendo todas por la información a estudio.

COXREG

```
tiempore /STATUS=recurren('1')
/CONTRAST (sexo)=Indicator(1)
/CONTRAST (tabaquis)=Indicator(1)
/CONTRAST (tat12gru)=Indicator(1)
/CONTRAST (grado_1)=Indicator(1)
/CONTRAST (multifoc)=Indicator(1)
/CONTRAST (adyuvanc)=Indicator(1)
/METHOD=ENTER edaggiag sexo tabaquis tat12gru grado_1 multifoc adyuvanc
/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) .
```

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos (ver tabla de modelo por pasos)

Codificaciones de variables categóricas(b,c,d,e,f,g) (ver tabla de modelo por pasos)

Bloque 0: Bloque inicial

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
2631,085

Bloque 1: Método = Introducir

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
2609,730	20,778	8	,008	21,355	8	,006	21,355	8	,006

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 2631,085

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
EDADDIAG	,012	,006	3,495	1	,062	1,012
SEXO	-,259	,206	1,577	1	,209	,772
TABAQUIS	-,080	,181	,196	1	,658	,923
TAT12GRU	-,035	,155	,052	1	,820	,965
GRADO_1			10,431	2	,005	
Nombre de variable GRADO_1(1)	-,386	,238	2,636	1	,104	,679
Nombre de variable GRADO_1(2)	-,943	,309	9,315	1	,002	,389
MULTIFOC	,322	,141	5,242	1	,022	1,380
ADYUVANC	,054	,150	,127	1	,721	1,055

Medias de las covariables

	Media
EDADDIAG	66,492
SEXO	,813
TABAQUIS	,726
TAT12GRU	,641
GRADO_1(1)	,730
GRADO_1(2)	,200
MULTIFOC	,461
ADYUVANC	,476

Así el modelo final de la estimación de la recidiva tumoral:

COXREG

tiempore /STATUS=recurren('1')

/CONTRAST (grado_1)=Indicator(1)

/CONTRAST (multifoc)=Indicator(1)

/METHOD=ENTER edadddiag grado_1 multifoc

/SAVE=PRESID(sch)

/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) .

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	245	30,2%
	Censurado	245	30,2%
	Total	490	60,3%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	317	39,0%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	5	,6%
	Total	322	39,7%
Total		812	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo recurrencia

Codificaciones de variables categóricas(b,c)

		Frecuencia	(1)	(2)
GRADO_1(a)	1 =Bien diferenciado	37	0	0
	2 =Mod. diferenciado	357	1	0
	3 =Indiferenciado	101	0	1
MULTIFOC(a)	0 =No	267	0	
	1 =Sí	228	1	

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: GRADO_1 (Grado 1ª RTU)

c Variable de categoría: MULTIFOC (MF)

Bloque 0: Bloque inicial

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
2749,590

Bloque 1: Método = Introducir

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
2731,522	17,450	4	,002	18,068	4	,001	18,068	4	,001

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 2749,590

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
EDADDIAG	,010	,006	2,947	1	,086	1,010
GRADO_1			12,776	2	,002	
Nombre de variable GRADO_1(1)	-,354	,215	2,709	1	,100	,702
Nombre de variable GRADO_1(2)	-,917	,271	11,465	1	,001	,400
MULTIFOC	,302	,131	5,337	1	,021	1,352

Medias de las covariables

	Media
EDADDIAG	66,540
GRADO_1(1)	,718
GRADO_1(2)	,206
MULTIFOC	,463

DIAGNOSIS DEL MODELO

COXREG

```

tiempore /STATUS=recurren('1')
/CONTRAST (grado_1)=Indicator(1)
/CONTRAST (multifoc)=Indicator(1)
/METHOD=ENTER edaddiag multifoc
/STRATA=grado_1
/SAVE LML(LML_gr), SURVIVAL(SUR_gr)
/PLOT=LML .
    
```

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	245	30,2%
	Censurado	245	30,2%
	Total	490	60,3%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	317	39,0%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	5	,6%
	Total	322	39,7%
Total		812	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo recurrencia

Estado del estrato(a)

Estrato	Etiquetas de estratos	Evento	Censurado	Porcentaje censurado
1	Bien diferenciado	26	11	29,7%
2	Mod. diferenciado	185	167	47,4%
3	Indiferenciado	34	67	66,3%
Total		245	245	50,0%

a La variable de estratos es: Grado 1ª RTU

Codificaciones de variables categóricas(b)

		Frecuencia	(1)
MULTIFOC(a)	0 =No	267	0
	1 =Sí	228	1

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: MULTIFOC (MF)

Bloque 0: Bloque inicial

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
2387,237

Bloque 1: Método = Introducir

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
2378,680	8,503	2	,014	8,557	2	,014	8,557	2	,014

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 2387,237

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

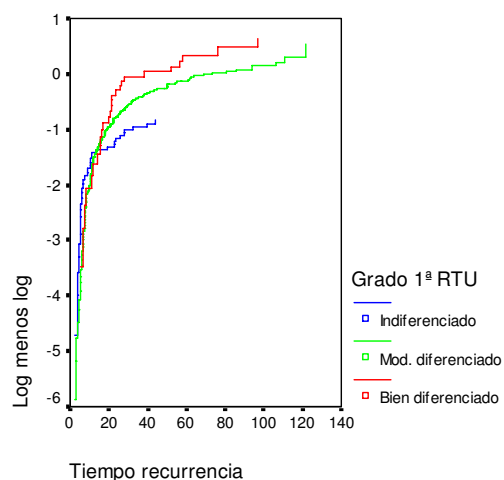
Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
EDADDIAG	,010	,006	2,930	1	,087	1,010
MULTIFOC	,305	,131	5,437	1	,020	1,357

Medias de las covariables

	Media
EDADDIAG	66,540
MULTIFOC	,463

Función LML en media de covariable



Ahora se realiza el gráfico Log Minus Log (LML) de la función de supervivencia para la variable multifocalidad.

COXREG

```

tiempore /STATUS=recurren('1')
/CONTRAST (grado_1)=Indicator(1)
/CONTRAST (multifoc)=Indicator(1)
/METHOD=ENTER edaddiag grado_1
/STRATA=multifoc
/SAVE LML(LML_mu), SURVIVAL(SUR_mu)
/PLOT=LML .
    
```

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	245	30,2%
	Censurado	244	30,0%
	Total	489	60,2%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	317	39,0%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	6	,7%
	Total	323	39,8%
Total		812	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo recurrencia

Estado del estrato(a)

Estrato	Etiquetas de estratos	Evento	Censurado	Porcentaje censurado
0	No	122	140	53,4%
1	Sí	123	104	45,8%
Total		245	244	49,9%

a La variable de estratos es: MF

Codificaciones de variables categóricas(b)

			Frecuencia	(1)	(2)
GRADO_1(a)	1	=Bien diferenciado	37	0	0
	2	=Mod. diferenciado	357	1	0
	3	=Indiferenciado	101	0	1

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: GRADO_1 (Grado 1ª RTU)

Bloque 0: Bloque inicial

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
2410,268

Bloque 1: Método = Introducir

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
2395,195	14,383	3	,002	15,073	3	,002	15,073	3	,002

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 2410,268

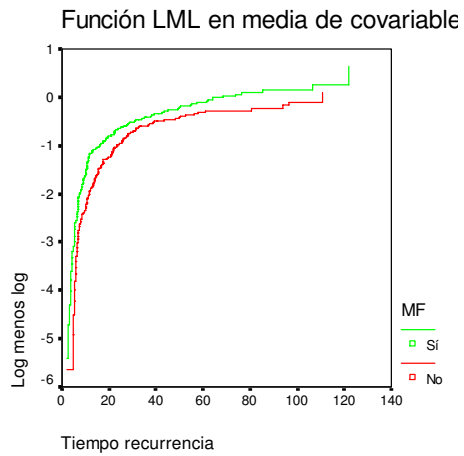
b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
EDADDIAG	,010	,006	2,872	1	,090	1,010
GRADO_1			12,905	2	,002	
Nombre de variable GRADO_1(1)	-,354	,215	2,697	1	,101	,702
Nombre de variable GRADO_1(2)	-,922	,271	11,539	1	,001	,398

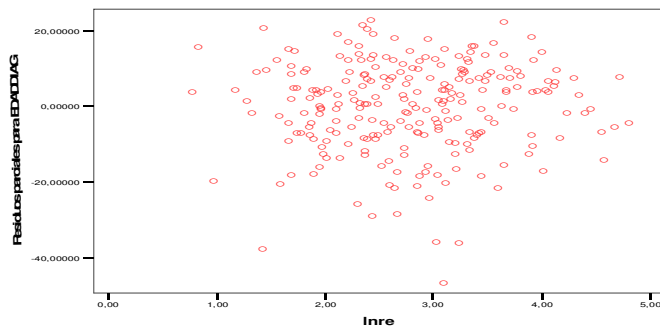
Medias de las covariables

	Media
EDADDIAG	66,551
GRADO_1(1)	,718
GRADO_1(2)	,207

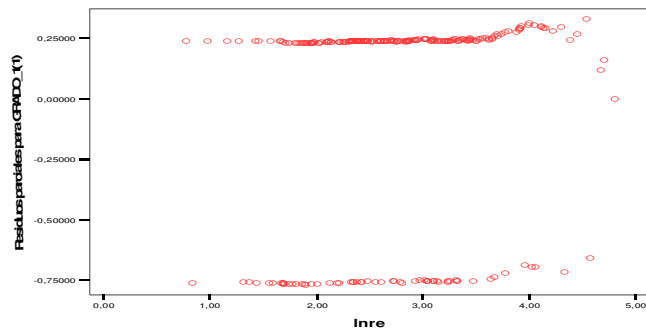


A continuación se realizan los residuos de Schoenfeld para cada una de las variables del modelo.

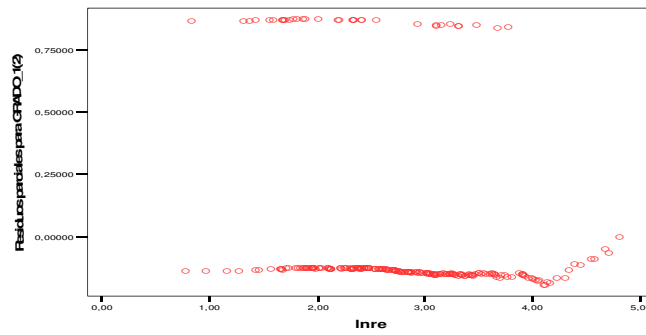
La edad al diagnóstico:



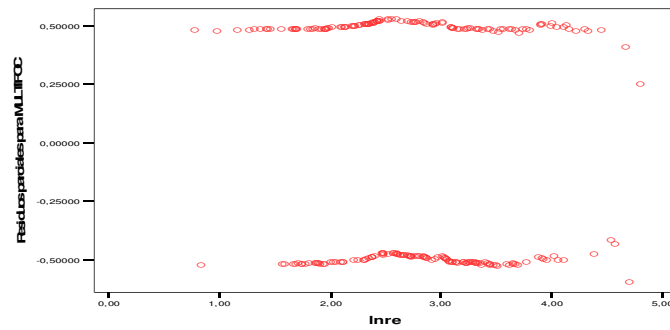
El grado tumoral moderadamente diferenciado respecto a bien diferenciado:



El grado tumoral indiferenciado respecto a bien diferenciado:



La multifocalidad:



La corroboración de las tablas Anova para la edad al diagnóstico.

Regresión

Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	LNRE(a)	.	Introducir

- a Todas las variables solicitadas introducidas
 b Variable dependiente: Residuos parciales para EDADDIAG

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,027(a)	,001	-,003	11,84465762

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	25,466	1	25,466	,182	,670(a)
	Residual	34091,907	243	140,296		
	Total	34117,374	244			

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

b Variable dependiente: Residuos parciales para EDADDIAG

Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
1 (constante) LNRE	-1,131	2,759		-,410	,682
	,406	,953	,027	,426	,670

a Variable dependiente: Residuos parciales para EDADDIAG

Las tablas Anova para el grado tumoral.

REGRESSION

/MISSING LISTWISE

/STATISTICS COEFF OUTS R ANOVA

/DEPENDENT sch2

/METHOD=ENTER lnre .

Regresión

Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	LNRE(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: Residuos parciales para GRADO_1(1)

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,144(a)	,021	,017	,42655561

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresion	,931	1	,931	5,118	,025(a)
	Residual	44,214	243	,182		
	Total	45,145	244			

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

b Variable dependiente: Residuos parciales para GRADO_1(1)

Coefficientes(a)

Modelo	Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
1 (constante) LNRE	-,216	,099		-2,176	,031
	,078	,034	,144	2,262	,025

a Variable dependiente: Residuos parciales para GRADO_1(1)

REGRESSION

/MISSING LISTWISE

/STATISTICS COEFF OUTS R ANOVA

/DEPENDENT sch3

/METHOD=ENTER lnre .

Regresión

Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	LNRE(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: Residuos parciales para GRADO_1(2)

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,266(a)	,071	,067	,33564865

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresion	2,087	1	2,087	18,524	,000(a)
	Residual	27,376	243	,113		
	Total	29,463	244			

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

b Variable dependiente: Residuos parciales para GRADO_1(2)

Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
1 (constante)	,324	,078		4,139	,000
LNRE	-,116	,027	-,266	-4,304	,000

a Variable dependiente: Residuos parciales para GRADO_1(2)

II. MODELIZACION DE LA PROGRESION TUMORAL

Del mismo modo que para la recidiva tumoral, se realiza un modelo mediante la introducción de las variables que consideramos importantes en el estudio **paso a paso**, introduciendo en el modelo una por una según se decidieron por importancia ya reconocida o con interés de conocerla.

COXREG

```

tiempopr /STATUS=progresi('1')
/CONTRAST (sexo)=Indicator(1)
/CONTRAST (tabaquis)=Indicator(1)
/CONTRAST (tat12gru)=Indicator(1)
/CONTRAST (grado_1)=Indicator(1)
/CONTRAST (multifoc)=Indicator(1)
/CONTRAST (adyuvanc)=Indicator(1)
/CONTRAST (recid 3 m)=Indicator(1)
/METHOD=FSSTEP(COND) edaddiag sexo tabaquis tat12gru grado_1 multifoc adyuvanc
Recid 3m
/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) .

```

Regresión de Cox

Advertencia

Debido a que los coeficientes no convergen, no se ajustarán más modelos.

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	13	1,6%
	Censurado	454	55,9%
	Total	467	57,5%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	345	42,5%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	0	,0%
	Total	345	42,5%
Total		812	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo hasta progresión

Codificaciones de variables categóricas(b,c,d,e,f,g,h)

			Frecuencia	(1)	(2)
SEXO(a)	0	=Mujer	87	0	
	1	=Varón	380	1	
TABAQUIS(a)	0	=No	130	0	
	1	=Sí	337	1	
TAT12GRU(a)	0	=Ta	165	0	
	1	=T1	302	1	
GRADO_1(a)	1	=Bien diferenciado	32	0	0
	2	=Mod. diferenciado	341	1	0
	3	=Indiferenciado	94	0	1
MULTIFOC(a)	0	=No	254	0	
	1	=Sí	213	1	
ADYUVANC(a)	0	=No	246	0	
	1	=Sí	221	1	
RECID 3 M (a)	0	=No	464	0	
	1	=Sí	3	1	

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: SEXO (Sexo)

c Variable de categoría: TABAQUIS (Tabaquismo)

d Variable de categoría: TAT12GRU (Categoría Ta-1 (2 grupos) EAU)

e Variable de categoría: GRADO_1 (Grado 1ª RTU)

f Variable de categoría: MULTIFOC (MF)

g Variable de categoría: ADYUVANC (Adyuvancia en 1ª RTU)

h Variable de categoría: RECID 3 M (Tiempo recurrencia menor de 3 meses EAU)

Bloque 0: Bloque inicial

Variabes que no están en la ecuación(a)

	Puntuación	gl	Sig.
EDADDIAG	15,769	1	,000
SEXO	3,991	1	,046
TABAQUIS	2,373	1	,123
TAT12GRU	6,650	1	,010
GRADO_1	8,101	2	,017
GRADO_1(1)	2,974	1	,085
GRADO_1(2)	7,591	1	,006
MULTIFOC	4,894	1	,027
ADYUVANC	,027	1	,871
RECID 3 M	10,795	1	,001

a Chi-cuadrado residual = 40,047 con 9 gl Sig. = ,000

Bloque 1: Método = Por pasos hacia adelante (RV condicional)

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(d,e)

Paso	-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
		Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1(a)	124,296	15,769	1	,000	20,636	1	,000	20,636	1	,000
2(b)	119,956	27,736	2	,000	4,339	1	,037	24,975	2	,000
3(c)	113,093	30,530	3	,000	6,863	1	,009	31,838	3	,000

a Variables introducidas en el paso número 1: EDADDIAG

b Variables introducidas en el paso número 2: RECID 3 M

c Variables introducidas en el paso número 3: TAT12GRU

d Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 144,931

e Bloque inicial número 1. Método = Por pasos hacia adelante (RV condicional)

Variabes en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 EDADDIAG	,148	,037	15,679	1	,000	1,159
Paso 2 EDADDIAG	,152	,038	15,871	1	,000	1,164
RECID 3 M	3,206	1,085	8,738	1	,003	24,686
Paso 3 EDADDIAG	,142	,038	14,080	1	,000	1,153
TAT12GRU	12,401	245,546	,003	1	,960	243121,977
RECID 3 M	2,883	1,084	7,073	1	,008	17,873

Variables que no están en la ecuación(a,b,c)

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 SEXO	,967	1	,325
TABAQUIS	,046	1	,831
TAT12GRU	4,367	1	,037
GRADO_1	2,643	2	,267
GRADO_1(1)	1,079	1	,299
GRADO_1(2)	2,236	1	,135
MULTIFOC	3,676	1	,055
ADYUVANC	,025	1	,875
RECID 3 M	19,282	1	,000
Paso 2 SEXO	,268	1	,605
TABAQUIS	,016	1	,900
TAT12GRU	4,007	1	,045
GRADO_1	2,280	2	,320
GRADO_1(1)	,900	1	,343
GRADO_1(2)	1,882	1	,170
MULTIFOC	3,636	1	,057
ADYUVANC	,010	1	,921
Paso 3 SEXO	,269	1	,604
TABAQUIS	,002	1	,966
GRADO_1	,698	2	,705
GRADO_1(1)	,443	1	,506
GRADO_1(2)	,585	1	,444
MULTIFOC	1,888	1	,169
ADYUVANC	,490	1	,484

a Chi-cuadrado residual = 28,112 con 8 gl Sig. = ,000

b Chi-cuadrado residual = 9,523 con 7 gl Sig. = ,217

c Chi-cuadrado residual = 5,346 con 6 gl Sig. = ,500

Modelo si se elimina el término

Término eliminado	Chi-cuadrado de la pérdida	gl	Sig.
Paso 1 EDADDIAG	20,636	1	,000
Paso 2 EDADDIAG	21,669	1	,000
RECID 3 M	4,403	1	,036

Historial de iteraciones(b)

		-2 log de la verosimilitud(a)	Coeficiente		
			EDADDIAG	TAT12GRU	RECID 3 M
Paso 3	1	113,094	,142	10,401	2,883
	2	113,093	,142	11,401	2,883
	3	113,093	,142	12,401	2,883
	4	113,365	,142	3,384	2,883
	5	113,193	,142	4,395	2,883
	6	113,130	,142	5,399	2,883
	7	113,107	,142	6,400	2,883
	8	113,098	,142	7,401	2,883
	9	113,095	,142	8,401	2,883
	10	113,094	,142	9,401	2,883
	11	113,094	,142	10,401	2,883
	12	113,093	,142	11,401	2,883
	13	113,093	,142	12,401	2,883

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 144,931

b La matriz de información se convirtió en singular después de 13 iteraciones

Medias de las covariables

	Media
EDADDIAG	66,630
SEXO	,814
TABAQUIS	,722
TAT12GRU	,647
GRADO_1(1)	,730
GRADO_1(2)	,201
MULTIFOC	,456
ADYUVANC	,473
RECID 3 M	,006

Ahora se realiza el modelo mediante la introducción de todas las variables **al mismo tiempo** compitiendo todas por la información a estudio.

COXREG

```

tiempopr /STATUS=progresi('1')
/CONTRAST (sexo)=Indicator(1)
/CONTRAST (tabaquis)=Indicator(1)
/CONTRAST (tat12gru)=Indicator(1)
/CONTRAST (grado_1)=Indicator(1)

```

/CONTRAST (multifoc)=Indicator(1)
 /CONTRAST (adyuvanc)=Indicator(1)
 /CONTRAST (recid 3 m)=Indicator(1)
 /METHOD=ENTER edaddiag sexo tabaquis tat12gru grado_1 multifoc adyuvanc recid 3 m
 /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) .

Regresión de Cox

Advertencia

Debido a que los coeficientes no convergen, no se ajustarán más modelos.

Resumen del proceso de casos (ver tabla modelo paso a paso)

Codificaciones de variables categóricas(b,c,d,e,f,g,h) (ver tabla modelo paso a paso)

Bloque 0: Bloque inicial

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud

144,931

Bloque 1: Método = Introducir

Historial de iteraciones(b)

	-2 log verosimilitud(a)	Coeficiente								
		EDADDIAG	SEXO	TABAQUIS	TAT12GRU	GRADO_1 (1)	GRADO_1 (2)	MULTIFOC	ADYUVANC	RECID 3 M
1	137,332	,042	-,641	,072	,455	-,202	,623	,509	-,420	5,104
2	113,641	,151	-2,501	2,007	2,691	-,523	,638	2,078	-1,440	1,235
3	108,212	,117	-,729	,435	3,843	1,409	2,301	,707	-,773	2,241
4	107,667	,128	-,925	,737	4,712	2,152	3,041	1,034	-,775	2,220
5	107,621	,129	-,937	,749	5,693	3,107	3,997	1,057	-,775	2,230
6	107,605	,129	-,937	,749	6,689	4,096	4,986	1,057	-,775	2,230
7	107,599	,129	-,937	,749	7,687	5,092	5,982	1,057	-,775	2,230
8	107,596	,129	-,937	,749	8,686	6,090	6,981	1,057	-,775	2,230
9	107,595	,129	-,937	,749	9,686	7,090	7,980	1,057	-,775	2,230

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 144,931

b La matriz de información se convirtió en singular después de 9 iteraciones

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
107,595	40,047	9	,000	37,336	9	,000	37,336	9	,000

a Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variabes en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
EDADDIAG	,129	,042	9,244	1	,002	1,137
SEXO	-,937	,985	,905	1	,341	,392
TABAQUIS	,749	,953	,617	1	,432	2,115
TAT12GRU	9,686	77,873	,015	1	,901	16092,200
GRADO_1			1,833	2	,400	
Nombre de variable GRADO_1(1)	7,090	114,855	,004	1	,951	1199,577
Nombre de variable GRADO_1(2)	7,980	114,856	,005	1	,945	2922,614
MULTIFOC	1,057	,675	2,456	1	,117	2,878
ADYUVANC	-,775	,630	1,511	1	,219	,461
RECID 3 M	2,230	1,228	3,297	1	,069	9,299

Medias de las covariables

	Media
EDADDIAG	66,630
SEXO	,814
TABAQUIS	,722
TAT12GRU	,647
GRADO_1(1)	,730
GRADO_1(2)	,201
MULTIFOC	,456
ADYUVANC	,473
RECID 3 M	,006

DIAGNOSIS DEL MODELO

COXREG

tiempopr /STATUS=progresi('1')

/CONTRAST (tat12gru)=Indicator(1)

/CONTRAST (tiempo_a)=Indicator(1)

/METHOD=ENTER edaddiag tat12gru tiempo_a
 /SAVE=PRESID(sch)
 /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) .

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	28	3,4%
	Censurado	631	77,7%
	Total	659	81,2%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	153	18,8%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	0	,0%
	Total	153	18,8%
Total		812	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo hasta progresión

Codificaciones de variables categóricas(b,c)

		Frecuencia	(1)
TAT12GRU(a)	0 =Ta	231	0
	1 =T1	428	1
RECID 3 M (a)	0 =No	649	0
	1 =Sí	10	1

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: TAT12GRU (Categoría Ta-1 (2 grupos) EAU)

c Variable de categoría: RECID 3 M (Tiempo recurrencia menor de 3 meses EAU)

Bloque 0: Bloque inicial

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
344,660

Bloque 1: Método = Introducir

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
306,060	45,985	3	,000	38,600	3	,000	38,600	3	,000

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 344,660

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
EDADDIAG	,078	,021	13,303	1	,000	1,081
TAT12GRU	2,351	1,022	5,295	1	,021	10,494
RECID 3 M	2,269	,622	13,295	1	,000	9,667

Medias de las covariables

	Media
EDADDIAG	66,584
TAT12GRU	,649
RECID 3 M	,015

COXREG

```

tiempopr /STATUS=progresi('1')
/CONTRAST (tat12gru)=Indicator(1)
/CONTRAST (tiempo_a)=Indicator(1)
/METHOD=ENTER edaddiag tiempo_a
/STRATA=tat12gru
/SAVE LML(LML_ta), SURVIVAL(SUR_ta)
/PLOT=LML .

```

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	28	3,4%
	Censurado	614	75,6%
	Total	642	79,1%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	153	18,8%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	17	2,1%
	Total	170	20,9%
	Total	812	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo hasta progresión

Estado del estrato(a)

Estrato	Etiquetas de estratos	Evento	Censurado	Porcentaje censurado
0	Ta	1	213	99,5%
1	T1	27	401	93,7%
Total		28	614	95,6%

a La variable de estratos es: Categoría Ta-1 (2 grupos) EAU

Codificaciones de variables categóricas(b)

	Frecuencia	(1)
RECID 3 M 0 =No	649	0
(a) 1 =Sí	10	1

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: RECID 3 M (Tiempo recurrencia menor de 3 meses EAU)

Bloque 0: Bloque inicial

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
319,440

Bloque 1: Método = Introducir

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
297,699	27,774	2	,000	21,742	2	,000	21,742	2	,000

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 319,440

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
EDADDIAG	,078	,021	13,191	1	,000	1,081
RECID 3 M	2,254	,622	13,134	1	,000	9,529

Medias de las covariables

	Media
EDADDIAG	66,697
RECID 3 M	,016

COXREG

```

tiempopr /STATUS=progresi('1')
/CONTRAST (tat12gru)=Indicator(1)
/CONTRAST (tiempo_a)=Indicator(1)
/METHOD=ENTER edaddiag tat12gru
/STRATA=tiempo_a
/SAVE LML(LML_tia), SURVIVAL(SUR_tia)
/PLOT=LML .

```

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	28	3,4%
	Censurado	631	77,7%
	Total	659	81,2%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	153	18,8%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	0	,0%
	Total	153	18,8%
Total		812	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo hasta progresión

Estado del estrato(a)

Estrato	Etiquetas de estratos	Evento	Censurado	Porcentaje censurado
0	No	25	624	96,1%
1	Sí	3	7	70,0%
Total		28	631	95,8%

a La variable de estratos es: Tiempo recurrencia menor de 3 meses EAU

Codificaciones de variables categóricas(b)

	Frecuencia	(1)
TAT12GRU(0 =Ta	231	0
a) 1 =T1	428	1

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: TAT12GRU (Categoría Ta-1 (2 grupos) EAU)

Bloque 0: Bloque inicial

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
318,440

Bloque 1: Método = Introducir

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
289,279	22,514	2	,000	29,161	2	,000	29,161	2	,000

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 318,440

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

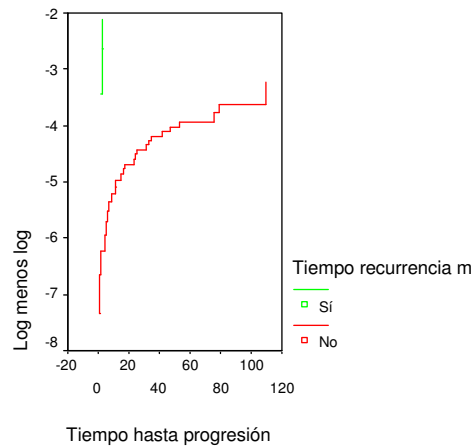
Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
EDADDIAG	,076	,021	12,732	1	,000	1,079
TAT12GRU	2,354	1,022	5,310	1	,021	10,530

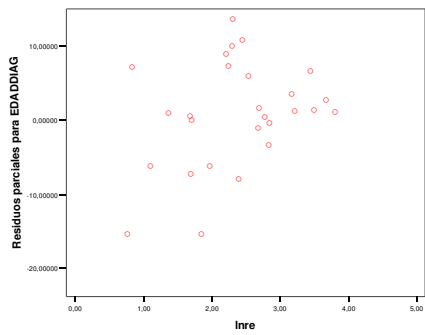
Medias de las covariables

	Media
EDADDIAG	66,584
TAT12GRU	,649

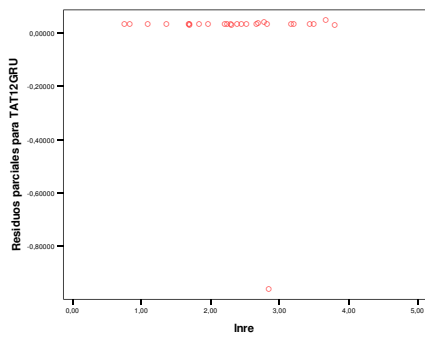
Función LML en media de covariables



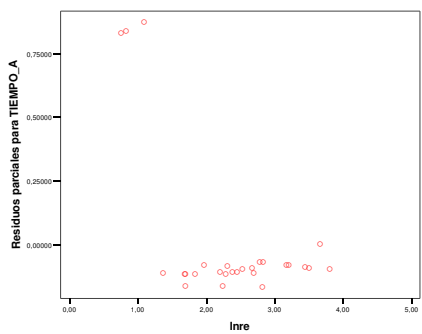
Se realizan los residuos de Schoenfeld para cada variable, para la edad al diagnóstico:



Para el estadio tumoral:



Para la recidiva a los 3 meses:



A continuación se realiza la tabla ANOVA de cada una de las variables para comprobar si se corrobora la afirmación de que los residuos no dependen del tiempo. Para la edad al diagnóstico:

```
REGRESSION  
/MISSING LISTWISE
```

/STATISTICS COEFF OUTS R ANOVA

/DEPENDENT sch1

/METHOD=ENTER lnre .

Regresión

Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	LNRE(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: Residuos parciales para EDADDIAG

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,322(a)	,104	,068	6,98782666

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	141,623	1	141,623	2,900	,101(a)
	Residual	1220,743	25	48,830		
	Total	1362,366	26			

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

b Variable dependiente: Residuos parciales para EDADDIAG

Coeficientes(a)

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	-5,851	4,146		-1,411	,171
	LNRE	2,819	1,655	,322	1,703	,101

a Variable dependiente: Residuos parciales para EDADDIAG

Las tablas ANOVA del estadio tumoral:

REGRESSION

/MISSING LISTWISE

/STATISTICS COEFF OUTS R ANOVA

/DEPENDENT sch2

/METHOD=ENTER lnre .

Regresión

Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	LNRE(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: Residuos parciales para TAT12GRU

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,106(a)	,011	-,028	,19418027

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,011	1	,011	,287	,597(a)
	Residual	,943	25	,038		
	Total	,953	26			

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

b Variable dependiente: Residuos parciales para TAT12GRU

Coefficientes(a)

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	,057	,115		,495	,625
	LNRE	-,025	,046	-,106	-,535	,597

a Variable dependiente: Residuos parciales para TAT12GRU

Y las tablas ANOVA de la variable recidiva a los 3 meses:

REGRESSION

/MISSING LISTWISE

/STATISTICS COEFF OUTS R ANOVA

/DEPENDENT sch3

/METHOD=ENTER lnre .

Regresión**Variables introducidas/eliminadas(b)**

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	LNRE(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: Residuos parciales para RECID 3 M

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,594(a)	,352	,327	,25104823

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,858	1	,858	13,606	,001(a)
	Residual	1,576	25	,063		
	Total	2,433	26			

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

b Variable dependiente: Residuos parciales para RECID 3 M

Coefficientes(a)

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	,524	,149		3,518	,002
	LNRE	-,219	,059	-,594	-3,689	,001

a Variable dependiente: Residuos parciales para RECID 3 M

III. MODELIZACION DE LA SUPERVIVENCIA CANCER ESPECIFICA

Del mismo modo, se realiza un modelo mediante la introducción de las variables que consideramos importantes en el estudio **paso a paso**, introduciendo en el modelo una por una según se decidieron por importancia ya reconocida o con interés de conocerla.

COXREG

```

tiemposu /STATUS=superviv('1')
/CONTRAST (sexo)=Indicator(1)
/CONTRAST (tabaquis)=Indicator(1)
/CONTRAST (tat12gru)=Indicator(1)
/CONTRAST (grado_1)=Indicator(1)
/CONTRAST (multifoc)=Indicator(1)
/CONTRAST (adyuvanc)=Indicator(1)
/CONTRAST (recidv 3 m)=Indicator(1)
/METHOD=FSSTEP(COND) edaddiag sexo tabaquis tat12gru grado_1 multifoc adyuvanc

```

Recidiv 3 m

/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) .

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	20	2,5%
	Censurado	425	52,3%
	Total	445	54,8%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	347	42,7%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	20	2,5%
	Total	367	45,2%
Total		812	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo hasta supervivencia

Codificaciones de variables categóricas(b,c,d,e,f,g,h)

			Frecuencia	(1)	(2)
SEXO(a)	0	=Mujer	87	0	
	1	=Varón	378	1	
TABAQUIS(a)	0	=No	129	0	
	1	=Sí	336	1	
TAT12GRU(a)	0	=Ta	165	0	
	1	=T1	300	1	
GRADO_1(a)	1	=Bien diferenciado	32	0	0
	2	=Mod. diferenciado	339	1	0
	3	=Indiferenciado	94	0	1
MULTIFOC(a)	0	=No	254	0	
	1	=Sí	211	1	
ADYUVANC(a)	0	=No	245	0	
	1	=Sí	220	1	
RECID 3 M (a)	0	=No	462	0	
	1	=Sí	3	1	

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: SEXO (Sexo)

c Variable de categoría: TABAQUIS (Tabaquismo)

d Variable de categoría: TAT12GRU (Categoría Ta-1 (2 grupos) EAU)

e Variable de categoría: GRADO_1 (Grado 1ª RTU)

f Variable de categoría: MULTIFOC (MF)

g Variable de categoría: ADYUVANC (Adyuvancia en 1ª RTU)

h Variable de categoría: RECID 3 M (Tiempo recurrencia menor de 3 meses EAU)

Bloque 0: Bloque inicial

Variables que no están en la ecuación(a)

	Puntuación	gl	Sig.
EDADDIAG	10,795	1	,001
SEXO	,901	1	,343
TABAQUIS	1,936	1	,164
TAT12GRU	7,169	1	,007
GRADO_1	12,856	2	,002
GRADO_1(1)	8,577	1	,003
GRADO_1(2)	12,852	1	,000
MULTIFOC	4,699	1	,030
ADYUVANC	,926	1	,336
RECID 3 M	5,396	1	,020

a Chi-cuadrado residual = 33,033 con 9 gl Sig. = ,000

Bloque 1: Método = Por pasos hacia adelante (RV condicional)

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(d,e)

Paso	-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
		Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1(a)	212,555	10,795	1	,001	12,752	1	,000	12,752	1	,000
2(b)	209,519	16,957	2	,000	3,035	1	,081	15,787	2	,000
3(c)	202,600	27,329	4	,000	6,920	2	,031	22,707	4	,000

a Variables introducidas en el paso número 1: EDADDIAG

b Variables introducidas en el paso número 2: RECID 3 M

c Variables introducidas en el paso número 3: GRADO_1

d Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 225,307

e Bloque inicial número 1. Método = Por pasos hacia adelante (RV condicional)

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 EDADDIAG	,085	,026	10,892	1	,001	1,089
Paso 2 EDADDIAG	,087	,026	11,406	1	,001	1,091
RECID 3 M	2,464	1,037	5,640	1	,018	11,749
Paso 3 EDADDIAG	,074	,025	8,588	1	,003	1,077
GRADO_1			7,151	2	,028	
Nombre de variable GRADO_1(1)	-,483	1,062	,207	1	,649	,617
Nombre de variable GRADO_1(2)	,786	1,066	,544	1	,461	2,196
RECID 3 M	2,677	1,055	6,441	1	,011	14,549

Variables que no están en la ecuación(a,b,c)

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 SEXO	,449	1	,503
TABAQUIS	,524	1	,469
TAT12GRU	5,060	1	,024
GRADO_1	7,585	2	,023
GRADO_1(1)	6,486	1	,011
GRADO_1(2)	7,494	1	,006
MULTIFOC	3,898	1	,048
ADYUVANC	,865	1	,352
RECID 3 M	9,133	1	,003
Paso 2 SEXO	,054	1	,815
TABAQUIS	,228	1	,633
TAT12GRU	4,677	1	,031
GRADO_1	7,996	2	,018
GRADO_1(1)	6,983	1	,008
GRADO_1(2)	7,865	1	,005
MULTIFOC	3,369	1	,066
ADYUVANC	1,342	1	,247
Paso 3 SEXO	,023	1	,879
TABAQUIS	,150	1	,698
TAT12GRU	3,529	1	,060
MULTIFOC	3,625	1	,057
ADYUVANC	,041	1	,839

a Chi-cuadrado residual = 22,585 con 8 gl Sig. = ,004

b Chi-cuadrado residual = 14,074 con 7 gl Sig. = ,050

c Chi-cuadrado residual = 6,638 con 5 gl Sig. = ,249

Modelo si se elimina el término

Término eliminado	Chi-cuadrado de la pérdida	gl	Sig.
Paso 1 EDADDIAG	12,752	1	,000
Paso 2 EDADDIAG	13,524	1	,000
RECID 3 M	3,057	1	,080
Paso 3 EDADDIAG	9,775	1	,002
GRADO_1	6,930	2	,031
RECID 3 M	3,456	1	,063

Medias de las covariables

	Media
EDADDIAG	66,454
SEXO	,818
TABAQUIS	,728
TAT12GRU	,640
GRADO_1(1)	,719
GRADO_1(2)	,209
MULTIFOC	,458
ADYUVANC	,483
RECID 3 M	,007

Ahora se realiza el modelo mediante la introducción de todas las variables **al mismo tiempo** compitiendo todas por la información a estudio.

COXREG

```
tiemposu /STATUS=superviv('1')
/CONTRAST (sexo)=Indicator(1)
/CONTRAST (tabaquis)=Indicator(1)
/CONTRAST (tat12gru)=Indicator(1)
/CONTRAST (grado_1)=Indicator(1)
/CONTRAST (multifoc)=Indicator(1)
/CONTRAST (adyuvanc)=Indicator(1)
/CONTRAST (recid 3 m)=Indicator(1)
/METHOD=ENTER edaddiag sexo tabaquis tat12gru grado_1 multifoc adyuvanc tiempo
_a
/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) .
```

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos (ver tabla modelo paso a paso)

Codificaciones de variables categóricas(b,c,d,e,f,g,h) (ver tabla modelo paso a paso)

Bloque 0: Bloque inicial

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
225,307

Bloque 1: Método = Introducir**Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)**

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
194,823	33,033	9	,000	30,483	9	,000	30,483	9	,000

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 225,307

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
EDADDIAG	,067	,026	6,588	1	,010	1,070
SEXO	-,004	,746	,000	1	,995	,996
TABAQUIS	-,164	,613	,072	1	,789	,849
TAT12GRU	1,833	1,128	2,643	1	,104	6,254
GRADO_1			6,293	2	,043	
Nombre de variable GRADO_1(1)	-1,676	1,188	1,991	1	,158	,187
Nombre de variable GRADO_1(2)	-,546	1,236	,195	1	,659	,579
MULTIFOC	,841	,516	2,653	1	,103	2,319
ADYUVANC	-,178	,532	,112	1	,737	,837
RECID 3 M	2,076	1,196	3,012	1	,083	7,974

Medias de las covariables

	Media
EDADDIAG	66,454
SEXO	,818
TABAQUIS	,728
TAT12GRU	,640
GRADO_1(1)	,719
GRADO_1(2)	,209
MULTIFOC	,458
ADYUVANC	,483
RECID 3 M	,007

Así el modelo final de la estimación de la supervivencia cáncer específica:

COXREG

```

tiemposu /STATUS=superviv('1')
/CONTRAST (grado_1)=Indicator(1)
/CONTRAST (recid 3 m)=Indicator(1)
/METHOD=ENTER edaddiag grado_1 recid 3 m
/SAVE=PRESID(sch )
/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) .

```

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	39	4,8%
	Censurado	589	72,5%
	Total	628	77,3%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	166	20,4%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	18	2,2%
	Total	184	22,7%
Total		812	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo hasta supervivencia

Codificaciones de variables categóricas(b,c)

			Frecuencia	(1)	(2)
GRADO_1(a)	1	=Bien diferenciado	61	0	0
	2	=Mod. diferenciado	443	1	0
	3	=Indiferenciado	142	0	1
RECID 3 M (a)	0	=No	636	0	
	1	=Sí	10	1	

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: GRADO_1 (Grado 1ª RTU)

c Variable de categoría: RECID 3 M (Tiempo recurrencia menor de 3 meses EAU)

Bloque 0: Bloque inicial

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
465,031

Bloque 1: Método = Introducir

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
424,437	57,405	4	,000	40,594	4	,000	40,594	4	,000

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 465,031

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
EDADDIAG	,068	,018	13,536	1	,000	1,070
GRADO_1			8,025	2	,018	
Nombre de variable GRADO_1(1)	,939	1,028	,834	1	,361	2,557
Nombre de variable GRADO_1(2)	1,785	1,034	2,980	1	,084	5,960
RECID 3 M	2,194	,545	16,228	1	,000	8,973

Medias de las covariables

	Media
EDADDIAG	66,267
GRADO_1(1)	,680
GRADO_1(2)	,223
RECID 3 M	,016

DIAGNOSIS DEL MODELO

COXREG

```

tiemposu /STATUS=superviv('1')
/CONTRAST (grado_1)=Indicator(1)
/CONTRAST (tiempo_a)=Indicator(1)
/METHOD=ENTER edaddiag grado_1 tiempo_a
/SAVE=PRESID(sch )
/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) .

```

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	39	4,8%
	Censurado	589	72,5%
	Total	628	77,3%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	166	20,4%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	18	2,2%
	Total	184	22,7%
Total		812	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo hasta supervivencia

Codificaciones de variables categóricas(b,c)

			Frecuencia	(1)	(2)
GRADO_1(a)	1	=Bien diferenciado	61	0	0
	2	=Mod. diferenciado	443	1	0
	3	=Indiferenciado	142	0	1
TIEMPO_A(a)	0	=No	636	0	
	1	=Sí	10	1	

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: GRADO_1 (Grado 1ª RTU)

c Variable de categoría: RECID 3 M (Tiempo recurrencia menor de 3 meses EAU)

Bloque 0: Bloque inicial

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
465,031

Bloque 1: Método = Introducir

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
424,437	57,405	4	,000	40,594	4	,000	40,594	4	,000

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 465,031

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
EDADDIAG	,068	,018	13,536	1	,000	1,070
GRADO_1			8,025	2	,018	
Nombre de variable						
GRADO_1(1)	,939	1,028	,834	1	,361	2,557
Nombre de variable						
GRADO_1(2)	1,785	1,034	2,980	1	,084	5,960
RECID 3 M	2,194	,545	16,228	1	,000	8,973

Medias de las covariables

	Media
EDADDIAG	66,267
GRADO_1(1)	,680
GRADO_1(2)	,223
RECID 3 M	,016

COXREG

```

tiemposu /STATUS=superviv('1')
/CONTRAST (grado_1)=Indicator(1)
/CONTRAST (tiempo_a)=Indicator(1)
/METHOD=ENTER edaddiag tiempo_a
/STRATA=grado_1
/SAVE LML(LML_gr), SURVIVAL(SUR_gr)
/PLOT=LML .

```

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	39	4,8%
	Censurado	561	69,1%
	Total	600	73,9%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	166	20,4%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	46	5,7%
	Total	212	26,1%
Total		812	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo hasta supervivencia

Estado del estrato(a)

Estrato	Etiquetas de estratos	Evento	Censurado	Porcentaje censurado
1	Bien diferenciado	1	38	97,4%
2	Mod. diferenciado	19	402	95,5%
3	Indiferenciado	19	121	86,4%
Total		39	561	93,5%

a La variable de estratos es: Grado 1ª RTU

Codificaciones de variables categóricas(b)

	Frecuencia	(1)
RECID 3 M (a) 0 =No	636	0
1 =Sí	10	1

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: RECID 3 M (Tiempo recurrencia menor de 3 meses EAU)

Bloque 0: Bloque inicial

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
387,233

Bloque 1: Método = Introducir

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
363,973	30,766	2	,000	23,260	2	,000	23,260	2	,000

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 387,233

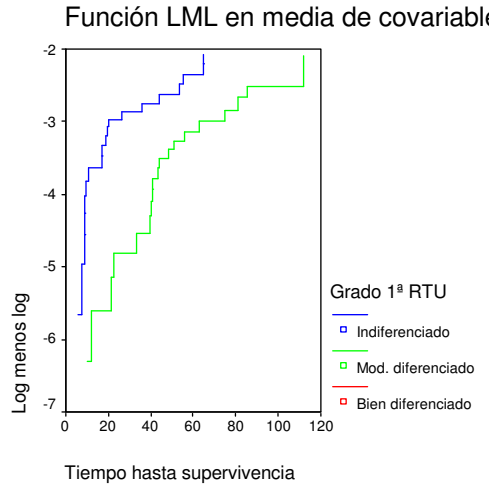
b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
EDADDIAG	,068	,018	13,436	1	,000	1,070
RECID 3 M	2,196	,548	16,044	1	,000	8,986

Medias de las covariables

	Media
EDADDIAG	66,315
RECID 3 M	,017



Ahora las curvas para la variable recidiva a los 3 meses:

COXREG

```

tiemposu /STATUS=superviv('1')
/CONTRAST (grado_1)=Indicator(1)
/CONTRAST (tiempo_a)=Indicator(1)
/METHOD=ENTER edadddiag grado_1
/STRATA=tiempo_a
/SAVE LML(LML_tia), SURVIVAL(SUR_tia)
/PLOT=LML .
    
```

Regresión de Cox

Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento(a)	39	4,8%
	Censurado	589	72,5%
	Total	628	77,3%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	166	20,4%
	Casos con tiempo negativo	0	,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	18	2,2%
	Total	184	22,7%
Total		812	100,0%

a Variable dependiente: Tiempo hasta supervivencia

Estado del estrato(a)

Estrato	Etiquetas de estratos	Evento	Censurado	Porcentaje censurado
0	No	35	583	94,3%
1	Sí	4	6	60,0%
Total		39	589	93,8%

a La variable de estratos es: Tiempo recurrencia menor de 3 meses EAU

Codificaciones de variables categóricas(b)

			Frecuencia	(1)	(2)
GRADO_1(a)	1	=Bien diferenciado	61	0	0
	2	=Mod. diferenciado	443	1	0
	3	=Indiferenciado	142	0	1

a Codificación de parámetros de indicador

b Variable de categoría: GRADO_1 (Grado 1ª RTU)

Bloque 0: Bloque inicial

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud
430,217

Bloque 1: Método = Introducir

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
401,014	28,276	3	,000	29,202	3	,000	29,202	3	,000

a Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 430,217

b Bloque inicial número 1. Método = Introducir

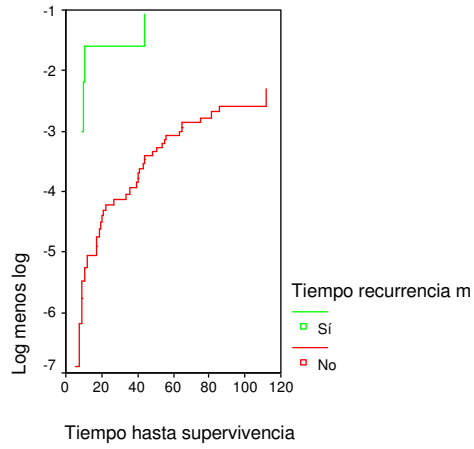
Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
EDADDIAG	,066	,018	13,030	1	,000	1,068
GRADO_1			8,422	2	,015	
Nombre de variable GRADO_1(1)	,946	1,028	,847	1	,358	2,575
Nombre de variable GRADO_1(2)	1,812	1,034	3,072	1	,080	6,123

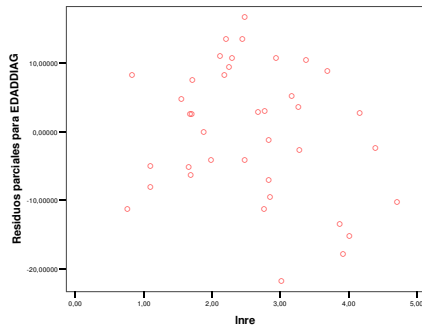
Medias de las covariables

	Media
EDADDIAG	66,267
GRADO_1(1)	,680
GRADO_1(2)	,223

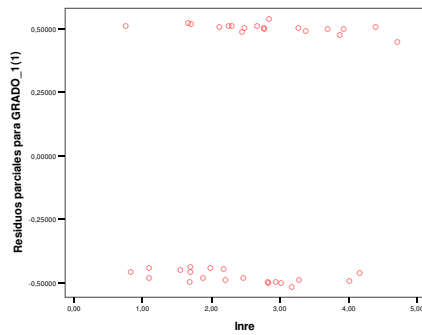
Función LML en media de covariable



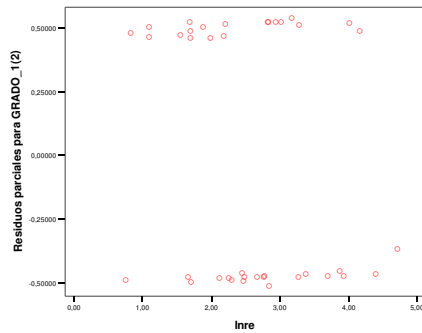
Los residuos de Schoenfeld para cada variable, para la edad al diagnóstico:



Para el grado tumoral medianamente diferenciado frente a bien diferenciado:



Para el grado tumoral indiferenciado frente al bien diferenciado:



Las tablas ANOVA de las variables del modelo de supervivencia cáncer específica son, para la edad al diagnóstico:

REGRESSION

/MISSING LISTWISE

/STATISTICS COEFF OUTS R ANOVA

/DEPENDENT sch1

/METHOD=ENTER lnre .

Regresión

Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	LNRE(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: Residuos parciales para EDADDIAG

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,208(a)	,043	,017	9,48586445

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	150,401	1	150,401	1,671	,204(a)
	Residual	3329,320	37	89,982		
	Total	3479,722	38			

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

b Variable dependiente: Residuos parciales para EDADDIAG

Coeficientes(a)

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	5,202	4,301		1,210	,234
	LNRE	-2,015	1,558	-,208	-1,293	,204

a Variable dependiente: Residuos parciales para EDADDIAG

Para el grado tumoral:

REGRESSION

/MISSING LISTWISE

/STATISTICS COEFF OUTS R ANOVA

/DEPENDENT sch2

/METHOD=ENTER lnre .

Regresión

Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	LNRE(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: Residuos parciales para GRADO_1(1)

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,239(a)	,057	,032	,48787891

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,534	1	,534	2,242	,143(a)
	Residual	8,807	37	,238		
	Total	9,341	38			

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

b Variable dependiente: Residuos parciales para GRADO_1(1)

Coeficientes(a)

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	-,310	,221		-1,401	,170
	LNRE	,120	,080	,239	1,497	,143

a Variable dependiente: Residuos parciales para GRADO_1(1)

REGRESSION

/MISSING LISTWISE

/STATISTICS COEFF OUTS R ANOVA

/DEPENDENT sch3

/METHOD=ENTER lnre .

Regresión

Variables introducidas/eliminadas(b)

Modelo	Variables introducidas	Variables eliminadas	Método
1	LNRE(a)	.	Introducir

a Todas las variables solicitadas introducidas

b Variable dependiente: Residuos parciales para GRADO_1(2)

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,226(a)	,051	,025	,48723961

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

ANOVA(b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,471	1	,471	1,984	,167(a)
	Residual	8,784	37	,237		
	Total	9,255	38			

a Variables predictoras: (Constante), LNRE

b Variable dependiente: Residuos parciales para GRADO_1(2)

Coeficientes(a)

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	,291	,221		1,318	,196
	LNRE	-,113	,080	-,226	-1,408	,167

a Variable dependiente: Residuos parciales para GRADO_1(2)

