
Factores pronósticos en los tumores urológicos *Prognostic factors in urological tumours*

M.T. Dueñas¹, F. Arias², M. Arcos², M.A. Domínguez²

RESUMEN

Los tumores urológicos comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias desarrolladas a partir del tracto urinario. Incluyen los tumores de próstata, vejiga y riñón. Son tumores de gran incidencia, sobre todo en el varón, y de diferente curso clínico, pronóstico y tratamiento. En este trabajo se revisan los factores más importantes que influyen sobre la evolución de la neoplasia y su posible erradicación.

Palabras clave: Tumores urológicos. Factores pronósticos.

ABSTRACT

Urological tumours are a heterogeneous group of neoplasms developed from the urinary tract. They include tumours of the prostate, bladder and kidney. Their incidence is high, especially amongst males, and they have different clinical courses, prognoses and treatments. This article reviews the most important prognostic factors for predicting the evolution of the neoplasm and its possibility of cure.

Key words: Urological tumours. Prognostic factors.

ANALES Sis San Navarra 2000; 24 (Supl. 1): 133-140.

1. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital General Yagüe. Burgos
2. Servicio de Oncología. Hospital de Navarra. Pamplona

Correspondencia:
M. Teresa Dueñas
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital General Yagüe
Avda. Cid Campeador, 96
09005 Burgos

INTRODUCCIÓN

Los factores pronósticos (FP) pueden definirse como aquellos datos capaces de suministrar información sobre la evolución que puede experimentar un paciente en particular. Esta información puede referirse a aspectos tan diversos como la supervivencia global del enfermo, el intervalo libre de recaída, la respuesta al tratamiento o la posibilidad de que aparezca una complicación determinada.

Desde una perspectiva histórica, los primeros años de la oncología se caracterizaron por contar con pocos FP. En el momento actual, los progresos técnicos han puesto en nuestras manos un amplio número de posibles factores pronósticos cuyo significado, independencia y capacidad predictiva todavía están en estudio.

Dentro de los tumores genito-uritarios, los más frecuentes son los que se originan en la próstata y vejiga, seguidos de los tumores de riñón. Los tumores testiculares son muy infrecuentes, aunque tienen gran importancia debido fundamentalmente a dos factores: la edad de presentación, generalmente entre los 20 y 40 años, y su gran quimio y radiosensibilidad que les confieren una elevada probabilidad de curación, aun cuando se presenten como enfermedad diseminada. Dadas sus características particulares y su origen embriológico diferente del resto de tumores urológicos, forman parte de los tumores germinales.

CÁNCER DE PRÓSTATA

El carcinoma de próstata es la causa más común de cáncer en el varón. En los países industrializados supone el 20-25% de todos los tumores malignos nuevos diagnosticados por año y representa la tercera causa de muerte por cáncer en el varón. La incidencia del cáncer de próstata se va elevando progresivamente, siendo actualmente del 90/100.000 en los varones. La edad media del diagnóstico es de 70 años, siendo excepcional su diagnóstico antes de los 40 años. Su incidencia va aumentando progresivamente con la edad, de tal manera que constituye un hallazgo habitual en las autopsias de varones mayores de 80 años. La etiología es desconocida, aunque se consideran factores de ries-

go: edad superior a 50 años, raza blanca, antecedentes familiares, exposición profesional al cadmio principalmente. Sin existir una correlación significativa, también se le atribuye un cierto riesgo a factores como el hábito tabáquico, influjo hormonal, hiperplasia benigna de próstata, status socioeconómico, dieta y hábitos sexuales.

Aproximadamente en el 80% de los pacientes se presenta como enfermedad localizada en el momento del diagnóstico. La mayoría se presentan asintomáticos o refieren únicamente sintomatología urinaria inespecífica. Durante los últimos años, gracias a la generalización del uso del antígeno específico prostático (PSA) como marcador capaz de detectar la existencia de tumores prostáticos cuando éstos están aún en fase preclínica, se ha observado un aumento de tumores en fases tan precoces, que únicamente han podido evidenciarse tras el estudio patológico de biopsias "a ciegas" de ambos lóbulos prostáticos (Estadio T1c). A ello han contribuido especialmente las campañas de detección precoz y de divulgación promovidas por los distintos servicios de Urología y la colaboración de los equipos de atención primaria.

En cuanto al diagnóstico, además de la determinación del PSA es obligada la realización de una correcta exploración física que incluya el tacto rectal así como la confirmación histológica mediante biopsia de la existencia de un carcinoma prostático. El estudio de extensión mínimo para estadiar correctamente la enfermedad deberá contar además con una analítica completa, radiografía de tórax, gammagrafía ósea y una ecografía o TAC abdominal. Recientemente se ha incorporado a dichas pruebas la ecografía prostática por vía transrectal, cuyos hallazgos en manos experimentadas se correlacionan estrechamente con el estadio "T" de la enfermedad y que hoy se considera fundamental para el estadiaje del carcinoma prostático en fases precoces.

El 95% de los tumores malignos de próstata son adenocarcinomas que se originan en los acinos de las zonas periféricas. En cuanto al estadiaje, se utiliza en la actualidad el sistema TNM de *The International Union Against Cancer* (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación TNM para los tumores de próstata.

| | |
|-------------------|--|
| T- Tumor primario | |
| Tx | No se puede evaluar el tumor primario. |
| T0 | No existen signos de tumor primario. |
| T1 | Tumor no evidente clínicamente. |
| T1a. | Tumor detectado fortuitamente en una extensión menor al 5% del tejido reseado. |
| T1b. | Tumor detectado en una extensión mayor o igual al 5% del tejido reseado. |
| T1c. | Tumor identificado mediante punción biopsia |
| T2 | Tumor limitado a la próstata. |
| T2a. | Tumor que afecta a un lóbulo. |
| T2b. | Tumor que afecta a los dos lóbulos. |
| T3 | Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática. |
| T3a. | Extensión extracapsular unilateral o bilateral. |
| T3b. | Tumor que invade las vesículas seminales. |
| T4 | Tumor fijo que invade estructuras adyacentes de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica. |

En lo referente al tratamiento, existen diferentes opciones ante un paciente con carcinoma de próstata: abstención (estadio T1a en pacientes ancianos), cirugía (radical o paliativa), radioterapia (radical o paliativa, externa, intersticial, metabólica, adyuvante), hormonoterapia (neoadyuvante, concomitante con la RT, adyuvante, paliativa en enfermedad avanzada) y quimioterapia paliativa en enfermedad avanzada refractaria a otros tratamientos.

Factores pronósticos del cáncer de próstata

El estadio tumoral (TNM). Nivel de PSA pretratamiento. Diferenciación histológica (Gleason)¹

La puntuación Gleason es un sistema de gradiente histológico cuantitativo haciendo referencia a la formación glandular, morfología tumoral y al modelo de infiltración de la glándula (< de 4 bien diferenciado, 5-7 moderadamente diferenciado y de 8 a 10 pobremente diferenciado)².

Los tumores con puntuación Gleason > 6 son agresivos, existiendo una buena correlación con el porcentaje de invasión de los ganglios linfáticos pelvianos, así como con las metástasis a distancia y con la supervivencia pero no con la incidencia del fracaso locoregional^{3,5}.

El nivel de PSA (antígeno específico prostático) se correlaciona con el estadio

tumoral⁶, existiendo una correlación predictiva entre el nivel de PSA, puntuación Gleason y la incidencia de afectación ganglionar.

La detección de valores elevados de PSA después del tratamiento es indicador sensible de persistencia de la enfermedad (días después de la prostatectomía ó 6-12 meses después del tratamiento radioterápico)³.

La elevación del PSA después de la normalización tras el tratamiento se correlaciona con la incidencia de fracaso y con la supervivencia⁷.

Contenido de ADN de las células tumorales. Oncogenes. Genes supresores de tumores. Invasión perineural. Diferenciación neuroendocrina

Éstos son factores que todavía necesitan ser validados estadísticamente o es preciso realizar más estudios.

La aneuploidía se asocia generalmente a tumores más agresivos cuando se compara con las lesiones diploides^{2,3}. Aproximadamente el 85% de los carcinomas confinados a la próstata (estudiados después de realizar prostatectomía radical) son diploides.

Las mutaciones en p53 son infrecuentes en el carcinoma de próstata localizado. Muchos estudios demuestran que las mutaciones en p53 son un paso en la progresión del cáncer de próstata correlacio-

nándose con el estadio clínico y con el grado histopatológico³, asociándose con enfermedad avanzada y con la adquisición de independencia androgénica.

La sobreexpresión de p53, según algunos estudios, podría asociarse con una disminución de la respuesta tumoral a la radioterapia (marcador de radiorresistencia), aunque son necesarios más ensayos para confirmarlo.

CÁNCER DE VEJIGA

El carcinoma de vejiga es el quinto tumor más frecuente en el varón en cuanto a incidencia y la novena causa de muerte por cáncer. Es más frecuente entre los varones (3 a 1), especialmente durante la 6ª década de la vida. La tasa de incidencia se ha incrementado en todo el mundo durante los últimos años especialmente en los países industrializados, dando crédito a los efectos de los carcinógenos industriales y al tabaquismo como factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de vejiga.

El carcinoma de células transicionales de vejiga (90-95% de las neoplasias vesicales) tiene una historia natural que oscila desde indolente a muy agresivo, por lo que es de gran importancia poder predecir su comportamiento para planificar un tratamiento eficaz.

Como en el resto de tumores malignos, el mayor avance en el estudio de factores pronósticos ha consistido en la aplicación de una clasificación por estadios aceptada y utilizadas por todos, lo que permite comparar series de distintos centros, diversos tratamientos para el mismo estadio, establecer guías terapéuticas, etc. En la actualidad, la clasificación que se sigue con mayor frecuencia es la TNM (Tabla 2) de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC). A efectos prácticos, el factor más relevante es el factor "T", ya que cuando existen adenopatías (factor N) o metástasis antes del tratamiento, la enfermedad ya se encuentra en una fase avanzada y las posibilidades reales de curación son muy escasas. El estudio de extensión necesario para un correcto estadiaje de un carcinoma de vejiga debe al menos incluir una cistoscopia con biopsia, analítica completa, radiografía de tórax y un TC abdominal.

La distinción que se hace siempre a la hora de comentar el diagnóstico, clasificación, tratamiento y pronóstico, es la de tumores superficiales (no sobrepasan la lámina propia) y tumores invasivos (infiltran al menos la capa muscular). El 70-75% de los tumores vesicales son superficiales. De todos modos su comportamiento es muy variable, sobre todo el de los T1, ya que 1/3 de estos tumores va a progresar hacia formas más agresivas y de ahí la importancia de conocer los factores pro-

Tabla 2. Clasificación TNM para los tumores de vejiga.

T- Tumor primario

- Tx No se puede evaluar el tumor primario.
- T0 No existen signos de tumor primario.
- Ta Carcinoma papilar no invasivo.
- Tis Carcinoma "in situ".
- T1 Tumor que invade el tejido conjuntivo subepitelial.
- T2 Tumor que invade el músculo.
 - T2a. Invade la capa muscular superficial.
 - T2b. Invade la capa muscular profunda.
- T3 Tumor que invade la grasa perivesical.
 - T3a. Microscópicamente.
 - T3b. Macroscópicamente.
- T4 Tumor que invade próstata, útero, vagina, pared pélvica o pared abdominal.
 - T4a. Invasión de próstata, útero o vagina.
 - T4b. Invasión de las paredes pélvica o abdominal.

nósticos⁹. En cuanto al tratamiento, los tumores superficiales generalmente se tratan con resección transuretral del tumor y/o con tratamientos locales intravesicales (BCG, citostáticos), mientras que los tumores invasivos pueden tratarse con cirugía radical (cistoprostatectomía), siendo una alternativa para los pacientes no quirúrgicos o que deseen un tratamiento conservador del órgano, la quimio-radioterapia concomitante. Cuando la neoplasia está diseminada y el paciente presenta un buen estado general, la quimioterapia constituye el tratamiento de elección, con una tasa de respuestas del 50% aproximadamente.

Factores pronósticos en el carcinoma superficial

Estadio. Es un factor importante ya que la invasión de la lámina propia se correlaciona con recurrencia y la posibilidad de progresión.

Grado histológico. Es el factor pronóstico más importante en predecir la recurrencia y progresión en los tumores superficiales. Los tumores de alto grado (G3) tienen un riesgo de recaída del 60%¹⁰.

Configuración morfológica. Los tumores con un crecimiento papilar presentan, generalmente un buen pronóstico.

Presencia de carcinoma in situ secundario. La presencia de carcinoma *in situ* secundario tiene alto potencial de invasión subsecuente, siendo considerado por muchos autores el factor más importante en relación con la progresión a enfermedad invasora¹¹.

Infiltración vascular. La infiltración de los pequeños vasos sanguíneos o linfáticos se relaciona con la infiltración de los ganglios linfáticos, por lo que parece ser un factor pronóstico en cuanto a supervivencia.

Factores pronósticos en la enfermedad invasora muscular

Factores relacionados con el paciente

El principal factor pronóstico relacionado con el paciente es su *performance*

status, ya que condiciona no sólo la posibilidad de tratamientos radicales (cirugía o quimioradioterapia) sino también la respuesta a los mismos. La edad, tradicionalmente considerada como de peor pronóstico, hoy no se considera un factor determinante, considerándose más importante el estado general del paciente que el que éste sea mayor¹². Otros parámetros del paciente como el estado inmunitario, el nivel de hemoglobina, los niveles de fosfatasa alcalina sérica, se relacionan más con el *performance status* por lo que en la actualidad no pueden ser considerados factores pronósticos.

Factores relacionados con el tumor

Estadio. Para los tumores invasivos el estadio es el factor pronóstico independiente más importante para la progresión y supervivencia global⁹. Dentro de los tumores invasivos de vejiga sin afectación ganglionar, que son la mayoría, el factor T es el más determinante para la evolución de la enfermedad, con unas tasas de supervivencia global que va desde un 70-80% a los 5 años para los T2, hasta un 40-50% para los T3y únicamente un 20% para los T4.

Grado histológico. Aunque su importancia es mucho mayor en los tumores superficiales, en los tumores invasivos se relaciona con el estadio.

Otros factores. La invasión vascular, la infiltración linfocitaria tumoral y la existencia de carcinoma *in situ* secundario, tienen un significado similar que para los tumores superficiales¹¹.

Factores de predicción biológico-moleculares

Debido a la tendencia del tumor urotelial a recurrir se postula la existencia de un defecto en el tracto urotelial, dando como resultado un urotelio genéticamente inestable. De ahí la importancia de los estudios moleculares para poder determinar si influyen en el pronóstico y en la elección entre las diferentes modalidades de tratamiento¹³.

En general las delecciones de p17, 18q y el gen RB son vistas en pacientes con enfermedad invasiva, mientras que las delecciones de 3p y 11p se producen tanto

en tumores superficiales como invasivos. Se han hecho asociaciones con el pronóstico, en particular con el gen RB, con el descubrimiento de una disminución en la supervivencia en pacientes con enfermedad invasiva que presentan RB negativo, y con la sobreexpresión de p53 que parece asociarse con una mayor frecuencia de progresión a una fase más avanzada⁹.

Parece que la delección de los antígenos ABH está relacionada con la recurrencia y progresión de estos tumores, así como con la supervivencia.

La aneuploidía, la alta fracción en fase S y el índice mitótico parecen correlacionarse con un aumento de la probabilidad de progresión y una disminución de la supervivencia. La proliferación celular determinada por el índice marcado de bromodeoxiuridina y el anticuerpo monoclonal ki67¹⁴, o el área y el volumen nuclear medio¹, se relaciona con un pronóstico adverso en cuanto a la supervivencia.

Factores de respuesta al tratamiento quimio-radioterápico

Dentro de los numerosos factores estudiados, tanto clínicos como histológicos o biológicos, los factores relacionados con una menor supervivencia y control local de la enfermedad son, además de la afectación ganglionar loco-regional, la afectación de la grasa perivesical (T3b-T4) y la presencia de hidronefrosis al inicio del tratamiento¹⁵⁻¹⁷.

En la actualidad se están investigando numerosos marcadores biológicos de respuesta al tratamiento, aunque aún no están introducidos en la práctica clínica.

CÁNCER DE RIÑÓN

El carcinoma renal, también llamado hipernefoma o tumor de Grawitz, supone el 3% de todos los tumores malignos, representando el 2% de las muertes por cáncer entre la población. Entre los factores de riesgo asociados con el cáncer de riñón, destacan el tabaco, la obesidad sobre todo en las mujeres, el consumo crónico de analgésicos tipo fenacetina, y factores ambientales ocupacionales como el contacto con el asbesto, cadmio, dióxido

de torio (thorotrast) o curtidores de piel. Es más frecuente en el varón (2 a 1) y la edad de aparición más frecuente es a partir de los 50 años. Clínicamente se caracteriza por hematuria macroscópica y en ocasiones por dolor o la aparición de una masa abdominal palpable. Con frecuencia se asocia a determinados síndromes paraneoplásicos, especialmente a la poliglobulia o al hiperparatiroidismo, por secreción de eritropoyetina o PTH-like sustancias por el tumor. Otras veces, la tumoración renal cursa de forma asintomática, descubriéndose el tumor de forma casual o al investigar los síntomas producidos por la afectación metastásica de la enfermedad, por ejemplo, dolor óseo secundario.

En lo relativo a su forma de presentación, el 45% aproximadamente de los casos de cáncer renal se presentan de forma localizada, el 25% localmente avanzada (crecimiento ganglionar loco-regional), y el 30% como enfermedad metastásica, principalmente óseas o pulmonares. El estudio de extensión comprende una cuidadosa historia y exploración física, biopsia de la lesión, analítica completa, radiografía de tórax, UIV, y TC o RM abdominal. En los casos localizados, y por tanto, quirúrgicos de entrada, la arteriografía renal aportará datos importantes al cirujano para el abordaje quirúrgico del tumor.

El estadiaje del cáncer renal sigue los mismos criterios TNM (Tabla 3) que el resto de los tumores, aunque a efectos prácticos es el parámetro T el que orientará el tratamiento quirúrgico, y por tanto, las posibilidades reales de curación.

El tratamiento quirúrgico es el único método curativo, aplicable únicamente en los estadios tempranos de la enfermedad. Por el contrario, cuando el carcinoma sobrepasa los límites anatómicos y regionales del riñón, es una de los tumores más difíciles de tratar. La radioterapia sólo ha demostrado una utilidad relativa, la quimioterapia no ha aportado casi nada al tratamiento de la enfermedad avanzada, y únicamente la inmunoterapia con interferón o interleukina-2 ha mostrado cierta actividad en la enfermedad metastásica.

El factor pronóstico más importante es, por tanto, el estadio de la enfermedad, que

Tabla 3. Clasificación TNM para los tumores de riñón.

| | |
|-------------------|--|
| T- Tumor primario | |
| Tx | No se puede evaluar el tumor primario. |
| T0 | No existen signos de tumor primario. |
| T1 | Tumor limitado al riñón de diámetro ≤ 7 cm. |
| T2 | Tumor limitado al riñón de diámetro ≥ 7 cm. |
| T3 | Tumor que se extiende a las venas principales o invade la glándula suprarrenal o los tejidos perirrenales, pero sin atravesar la fascia de Gerota. |
| | T3a. Invasión de glándula suprarrenal o tejidos perirrenales. |
| | T3b. Invasión de la vena renal o cava infradiafragmática. |
| | T3c. Invasión vena cava supradiafragmática. |
| T4 | Tumor que atraviesa la fascia de Gerota. |

es lo que determinará el que el tumor sea o no reseccable, y por tanto, curable. El tamaño tumoral, y principalmente la invasión de la grasa perirrenal son factores que influyen en la recidiva local¹⁸, como también lo son la afectación de la vena renal, la afectación macro o microscópica del lecho quirúrgico, la rotura del tumor durante la intervención, o la presencia de infiltración neoplásica en los ganglios loco-regionales. Es por ello por lo que se recomienda la irradiación postoperatoria en estas situaciones¹⁹.

El 80% de los tumores renales son adenocarcinomas, que a su vez pueden ser de células claras, células granulares y células papilares. La forma sarcomatoide representa menos del 5% de los casos, representando un peor pronóstico dado la gran tendencia a desarrollar metástasis independientemente del tratamiento del tumor primario.

Los parámetros morfológicos que en conjunto forman el grado nuclear se correlacionan inversamente y de manera significativa con la supervivencia. El papel de la citometría de flujo (ploidía) y la fracción de células en fase S también ha sido estudiado, encontrando que cuando se asocian la aneuploidía y la fracción S, se observa una diferencia significativa en el pronóstico²⁰.

En el plano citogenético, se han descrito aberraciones en el brazo corto del cromosoma 3 (3p) en el carcinoma renal de células claras. También se ha descrito que la pérdida de heterogenicidad de los cromosomas 11,13, y 17, nunca se detectaba en tumores de bajo estadio²¹. Se halló ade-

más que las líneas no diploides eran raras en tumores menores de 3 cm, lo que ayudaría a explicar la conducta poco metastatizante de los tumores de este tamaño. No obstante, el análisis de la ploidía puede considerarse aún en fase experimental.

Entre los factores biológicos y humorales, cabe mencionar el mejor pronóstico de los pacientes cuyo tumor renal expresa beta-2 microglobulina, especialmente cuando el tumor está en fases precoces. Otros parámetros relacionados negativamente con la supervivencia son los niveles séricos de interleucina-6 y los urinarios de nefrocalcina, una glucoproteína excretada por las células tumorales.

Cuando la enfermedad se encuentra en fase metastásica, los factores que se correlacionan con la supervivencia son el intervalo libre de enfermedad metastásica, el número de localizaciones metastásicas, el número absoluto de metástasis, y la respuesta al tratamiento oncológico (generalmente inmunoterapia basada en el interferón o quimio-inmunoterapia).

BIBLIOGRAFÍA

1. BOSTWICK DG, GRIGNON DJ, HAMMOND ME, AMIN MB, COHEN M, CRAWFORD D et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Phathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 995-1000.
2. GLEASON DF, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. En: Tannenbaum M, ed: Urologic Pathology: The prostate. Philadelphia, Lea & Febiger, 1977: 171-198.

3. PÉREZ CA. Carcinoma of the prostate. Principles and Practice of Radiation and Oncology. 3th edition, C.A. Pérez and L.W. Brady (ed.). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997: 1583-1694.
4. ZAGARS GK, POLLACK A, VON ESCHENBACH AC. Prostate cancer and radiation therapy: The message conveyed by serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 23-35.
5. VALICENTI R, LU J, PILEPICH M, ASBELL S, GRIGNON D. Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000;18: 2740-2746.
6. TESHIMA T, HANLON AM, HANKS GE. Pretreatment prostate-specific antigen values in patients with prostate cancer. 1989 patterns of care study process survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 809-814.
7. ENNIS RD, FLYNN SD, FISCHER DB, PESCHEL RE. Preoperative serum prostate-specific antigen and Gleason grade predictors of pathologic stage in clinically organ confined prostate cancer: Implications for the choice of primary treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 317-322.
8. BORRE M, STAUSBOL-GRON B, OVERGAARD J. P53 accumulation associated with bcl-2, the proliferation marker MIB-1 and survival in patients with prostate cancer subjected to watchful waiting. *J Urol* 2000; 164: 716-721.
9. HOWARD I, SCHER WILLIAM U, SHIPLEY HARRY W. Cancer of the Bladder. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th edition. Vincent T. Devita, Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg (ed). Lippincott-Raven Publishers Philadelphia 1997: 1300-1322.
10. MILLÁN-RODRÍGUEZ F, CHECHILE-TONIOLO G, SALVADOR-BAYARRI J, PALOU J, ALGABA F, VICENTE-RODRÍGUEZ J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000; 164: 680-684.
11. CODES M, ALBERO A, MATEOS MA. Cáncer de vejiga. *Oncología Clínica*. 2^a edición, M. González Barón. McGraw-Hill. Interamericana 1998: 375-395.
12. ARIAS F, DUEÑAS M, MARTÍNEZ E, DOMÍNGUEZ MA, ILLARRAMENDI JJ, VILLAFRANCA E et al. Radical chemoradiotherapy for elderly patients with bladder carcinoma invading muscle. *Cancer* 1997; 80: 115-120.
13. BRAUERS A, JAKSE GJ. Epidemiology and biology of human urinary bladder cancer. *Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 575-583.
14. GONTERO P, CASETTA G, ZITELLA A. Evaluation of P53 protein overexpression, Ki67 proliferative activity and mitotic index as markers of tumour recurrence in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2000; 38: 287-296.
15. ARIAS F, ILLARRAMENDI JJ, MARTÍNEZ E, DOMÍNGUEZ MA, SOTO P, RUBIO A et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapy followed by radiation therapy as an organ preservation approach for invasive bladder cancer. *En: Urology* 1992. Monduzzi ed. 1992: 495-501.
16. ARIAS F, DOMÍNGUEZ MA, MARTÍNEZ E, ILLARRAMENDI JJ, MIGUÉLIZ S, PASCUAL I et al. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a Single Institutional organ-sparing program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 373-378.
17. TESTER W, CAPLAN R, HEANEY J, VENNER P, WHITTINGTON R, BYHARDT R et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996; 14: 119-126.
18. KAUFFMAN JJ, MINS MM. Tumors of the Kidney. *En: Current problems in Surgery*. Chicago: Years Book Medical Publishers 1996:1-44.
19. KJAER M, FREDERICKSEN PL, ENGELHOLM SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen renal cancer study group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 267-273.
20. MASTERS JR, CAMPLEJOHN RS, PARKINSON MC, WOODHOUSE CR, O'REILLY SM. Does DNA cytometry give useful prognostic information in renal parenchymal adenocarcinoma? *Br J Urol* 1992; 70: 364-369.
21. ANGLARD P, TORY K, BRAUCH H, WEISS GH, LATIF F, MERINO MJ et al. Molecular analysis of genetic changes in the origin and development of renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1991;51:1071-1077.