

Document downloaded from:

<http://hdl.handle.net/10251/62804>

This paper must be cited as:

Luján Marco, S.; Santamaria Navarro, C.; Pontones Moreno, JL.; Ruiz Cerda, JL.; Trassierra Villa, M.; Vera Donoso, CD.; Solsona, E.... (2014). Cálculo del riesgo biológico de multirrecidiva y progresión del carcinoma urotelial no músculo-invasivo mediante nuevos modelos matemáticos. *Actas Urológicas Españolas*. 38(10):647-654.
doi:10.1016/j.acuro.2014.04.007.



The final publication is available at

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2014.04.007>

Copyright Elsevier

Additional Information

Cálculo del riesgo biológico de multirrecidiva y progresión del carcinoma urotelial no músculo invasivo mediante nuevos modelos matemáticos

Palabras clave: *cáncer vejiga; factores pronósticos; modelo matemático.*

Key words: *bladder cancer; prognosis factor; mathematical model.*

Resumen

Objetivo: El carcinoma urotelial de vejiga no músculo-invasivo (CVNMI) se caracteriza por la presencia de eventos repetidos en forma de recidiva tumoral o la aparición de progresión tumoral. La aplicación del modelo de Cox para analizar estos eventos no es válido y se requiere otro tipo de modelización matemática. El objetivo del estudio es aplicar nuevos modelos matemáticos apropiados a las características biológicas del CVNMI.

Material y métodos: análisis de 960 pacientes con diagnóstico de CVNMI con una media de seguimiento de 48.1(3-160) meses y validación del modelo con 240 pacientes de otro centro. Se realizó resección transuretral con biopsias aleatorias. Las variables analizadas fueron: número y tamaño tumoral, edad, tratamiento adyuvante y características anatomopatológicas del tumor(grado y estadio). Para el análisis estadístico se utilizaron extensiones del modelo de Cox como el modelo de fragilidad conjunta para la multirrecidiva y progresión tumoral. Para la validación del modelo se utilizó el índice de concordancia.

Resultados: 468 (48.8%) pacientes tuvieron una recidiva tumoral y 52 (5.4%) presentaron una progresión del tumor. Las variables que formaron parte del modelo para multiple recidiva fueron la edad, grado, número, tratamiento empleado y el número previo de recidivas, mientras que para progresión fueron la edad, estadio y grado. El índice de concordancia fue de 0.64 para la multirecidiva y 0.85 para la progresión.

Conclusión: la alta concordancia obtenida y la validación con una fuente externa permite predecir con mayor precisión el riesgo de multirrecidiva y progresión.

Abstract

Objective: To apply appropriate mathematical models of biological characteristics of Non Muscle Invasive Bladder Carcinoma (NMIBC) and be able to properly calculate the risk of multiple recurrences and tumor progression. Use these models to apply individualized follow up and treatment schedule according to recurrence/progression risk.

Materials and methods: Analysis of 960 patients with primary NMIBC with a median follow-up of 48.1(3-160) months and validation of these results in 240 patients of other center. Transurethral resection of the bladder (TURB) tumor was performed plus random bladder biopsy. Subsequently, adjuvant chemotherapy was administered locally following different treatment schedules. We used the Cox

model and its extensions as joint frailty model for multiple recurrence and progression. The endpoints were time to recurrence and time to progression, and multiple recurrences. The variables analyzed were: number and tumor size, age, chemotherapy used, and histopathology (grade and stage). Harrell's concordance index (c-index) was calculated to asses model accuracy.

Results: 468 (48.8%) patients had at least one tumor recurrence and 52 (5.4%) progressed. The variables that become part of the frailty model for multiple recurrence are, age, grade, number, size, treatment and the number of prior recurrences, while the joint frailty model includes the same variables for multiple recurrence and age, stage and grade for progression. Multiple Recurrence concordance index was 0.64 and 0.85 for progression.

Conclusion: The high accuracy model and the validating in the independent data allow use an specific treatment and follow up in a new NMICB diagnosed as well as each recurrence

Introducción

El carcinoma urotelial de vejiga es el tumor más común en el tracto urinario. La mayoría de los carcinomas uroteliales de vejiga son inicialmente diagnosticados como no músculo invasivos (75-85%) al estar confinados en la mucosa (Ta o carcinoma in situ, cis) o invadir la lamina *propria* (T1), pero nunca alcanzan la capa muscular. En general los CVNMI tienen un buen pronóstico aunque la tasa de recurrencia es del 30-80% y la progresión en forma de invasión de la capa muscular es del 1-45% [1,2]. Entre 2005 y 2008 España era junto a Polonia, Letonia y Lituania, el país con mayor tasa de mortalidad por cáncer de vejiga (mayor de 7 por 100000) [3]. Además de la importancia clínica, esta patología esta asociada a un elevado coste económico debido a su elevada recurrencia y los costes asociados a su seguimiento y tratamiento [4].

Conocer los factores pronósticos del CVNMI y predecir la evolución de la enfermedad es fundamental dado que una detección precoz de la recidiva podrá evitar complicaciones como infecciones, hematuria u obstrucción del tracto urinario. Por otro lado una detección precoz de la progresión tumoral tendrá una implicación en la supervivencia del paciente.

Las diversas publicaciones sobre el riesgo biológico de recidiva o progresión del CVNMI se han basado en modelos matemáticos utilizando el análisis multivariante de Cox. Uno de los modelos más extendidos y recomendados por la European Association of Urology (EAU) [2] es el modelo de

la European Organization for Research and Treatment (EORTC) [1]. Este modelo tiene una serie de limitaciones al no contemplar dos características que se dan en los eventos múltiples: la heterogeneidad entre individuos y la dependencia de los eventos. La heterogeneidad se produce porque algunos pacientes tienen una mayor (o menor) tasa de eventos que otros debido a efectos desconocidos y por tanto no medidos. Por otro lado, la existencia de un evento puede hacer más o menos probable la ocurrencia de eventos posteriores.

Nuestro objetivo es utilizar nuevos modelos matemáticos como el modelo de fragilidad conjunta[5] que tiene en cuenta esta particularidad del CVNMI y no han sido utilizados por otros estudios como el de la EORTC[1] o el modelo del grupo CUETO[6]. Analizaremos la precisión del modelo y posteriormente validaremos el modelo con una fuente externa de datos. Finalmente propondremos un esquema individualizado de seguimiento y tratamiento adaptado al riesgo de recidiva o progresión.

Material y métodos

Realizamos un análisis observacional, longitudinal y prospectivo de 960 pacientes diagnosticados de CVNMI primario entre 1995 y 2009 que formaron parte de un ensayo clínico que comparaba diferentes esquemas de quimioterapia intravesical frente a pacientes sin quimioterapia[7]. Tras la resección transuretral del tumor (RTU) junto con la toma de biopsias aleatorias los pacientes fueron asignados a un grupo con dosis postoperatoria precoz (Doxorrubicina 50 mg o Mitomicina 40 mg) frente a un esquema de quimioterapia mantenimiento

(Doxorrubicina 50 mg o Mitomicina 40 mg) o frente a la no administración de ningún tratamiento quimioterápico intravesical. Este último brazo se eliminó en las primeras fases del ensayo al evidenciarse unos peores resultados frente a los grupos con tratamiento. Los pacientes con tumores grado 3 o presencia de cis recibieron 81 mg *Bacillus Calmette Guerin* (BCG) semanal durante 6 semanas. En el caso de detección de una recidiva, el tumor o tumores eran resecaados y se incluía en un nuevo esquema de seguimiento y tratamiento. Los pacientes fueron seguidos cada tres meses durante los dos primeros años, cada seis meses entre el segundo y quinto año tras el diagnóstico para posteriormente realizar controles anuales hasta el décimo año. Las pruebas diagnósticas realizadas durante estos controles fueron: ecografía vesical alternando con cistoscopia, citología, y urografía intravenosa en el caso de sospecha de afectación del tracto urinario superior.

Las variables independientes o posibles factores pronósticos que se incluyeron en el estudio fueron; edad, género, tratamiento y las características del tumor como grado (clasificación de la OMS 1973[8]), estadio tumoral (Tis, Ta, T1), número de tumores (único o múltiples), tamaño (≤ 3 cm o >3 cm) y la presencia o cis. Las variables dependientes objetivo del estudio fueron; tiempo de recidiva y tiempo de progresión.

El análisis estadístico incluyó en primer lugar un análisis multivariante mediante el modelo de Cox con el fin de determinar el tiempo hasta un primer evento bien fuera recidiva como progresión. En los casos donde aparecían más de

un evento se aplicaron extensiones del modelo de Cox como el modelo de fragilidad conjunta [5]. Basado en los coeficientes del modelo se obtuvo para cada variable independiente o factor pronóstico una determinada puntuación. Con la suma de cada variable se obtiene una puntuación global que clasifica al paciente en un determinado grupo de riesgo.

Para valorar la capacidad predictiva del modelo se ha utilizado además una fuente externa de 240 pacientes (IVO, Instituto Valenciano de Oncología) con un esquema de seguimiento y tratamiento similar. Analizamos en ambas series el índice de concordancia[9] que es la versión no paramétrica del área bajo la curva de ROC (Receiver Operating Characteristic), cuyo rango oscila entre 0.5 (discriminación aleatoria) a 1.0 (discriminación perfecta). El análisis estadístico se realizó mediante el software **R** versión 2.13.0 y sus aplicaciones *Design*, *Survival*, y *frailty* pack (<http://www.r-project.org>).

Resultados

Las principales características de las dos series analizadas se encuentran en la [tabla 1](#). La edad media fue de 68.8 ± 11.9 años y la media de seguimiento de 48.1 (3-160) meses. Apareció al menos una recidiva tumoral en 468 (48.8%) pacientes, con un tiempo medio de aparición de 12.9 meses. En 52 (5.4%) pacientes el tumor progresó a formas músculo invasivas, con una media de tiempo de 14.9 meses. En el caso de la serie externa analizada la media de edad fue de 61.5 ± 11.3 años, presentándose al menos una recidiva en 135 (56.3%) pacientes y progresión tumoral en 4 (1.6%).

Al aplicar el modelo multivariante de Cox resultaron significativas para la aparición de una primera recidiva la edad, grado, tamaño y número de tumores, y el tratamiento empleado. Para la progresión tumoral solo la edad y el grado fueron significativas ([Tabla 2](#)).

Cuando analizamos los resultados utilizando las extensiones del modelo de Cox para múltiples recidivas y progresión tumoral (modelo de fragilidad conjunta), obtenemos como variables significativas para la multirrecidiva; edad, grado, tamaño y número de tumores, tratamiento y el numero previo de recidivas [Hazard Ratio (HR), Intervalo de Confianza (CI) 95%; 1.57 (1.45-1.67)]. Para el caso de progresión las variables significativas y que entrarían en el modelo serían la edad, el grado y el estadio tumoral ([Tabla 3](#)).

Elaboramos a partir del modelo obtenido una escala de puntuación tanto para la recidiva como para la progresión con el fin de facilitar el uso en la práctica clínica diaria ([Tabla 4](#)). Para las recidivas, la puntuación varía de 0 (buen pronóstico) hasta 14 (peor pronóstico). En el caso de la progresión, la puntuación varía de 0 (mejor pronóstico) hasta 4 (peor pronóstico). Sumariamos en cada paciente las variables identificadas y obtendríamos una puntuación global. La posibilidad de estar libre de recidiva al año, tres y cinco años se representa en la [tabla 5](#), estableciéndose tres grupos de riesgo; bajo, medio o alto riesgo de recidivas. Para la progresión se calcula la probabilidad de estar libre de progresión a los 6, 12 y 24 meses, estableciendo tres grupos de riesgo; bajo, medio y alto

riesgo de progresión. En función del grupo de riesgo hemos desarrollado un esquema de tratamiento y seguimiento específico [2] siguiendo las principales recomendaciones de la EUA (Tabla 6).

En la validación interna del modelo de fragilidad conjunta el índice de concordancia obtenido para el proceso de múltiple recidiva es 0.64 y de 0.85 para la progresión tumoral. Para la validación externa el índice de concordancia en la serie del IVO es de 0.57 para múltiple recidiva y de 0.87 para la progresión tumoral.

Discusión

El análisis descriptivo de ambas series revela que el porcentajes de recidiva en ambas centros (48.8% y 56.6%) es similar al de otras series históricas publicadas[10-16], sin embargo el porcentaje de progresión es menor que en otros estudios [1,14,16-18]

Los factores pronósticos para una primera recidiva son equivalentes al de otras series e incluyen la edad, grado, número y tamaño tumoral junto con el tratamiento. Tanto la presencia de cis como el estadio tumoral, no fueron significativos para la recidiva tumoral [17]. Al analizar el resultado con las extensiones del modelo de Cox observamos que tras una nueva recidiva el riesgo de presentar un nuevos episodios se incrementa un 45%.

En cuanto a la progresión tumoral, la edad es un factor crucial dado que por cada año de edad el riesgo de progresión se incrementa un 5% [14,18]. Otro factor implicado en la progresión de nuestros pacientes es el estadio tumoral [1,17] y el grado tumoral al igual que otras series publicadas [1,14,16-18]. Para un paciente con un grado 2 el riesgo de progresión aumenta 4 veces respecto al grado 1 y con un grado 3 el riesgo aumenta 14 veces.

La información que aportan estos modelos es compleja y se requieren herramientas clínicas que faciliten su uso como por ejemplo a través de los nomogramas [19,20]. Otro mecanismo para simplificar su uso es el sistema de puntuaciones utilizado en nuestro estudio y basado en los coeficientes obtenidos en cada una de las variables analizadas.

Con el fin de poder utilizar estos modelos en nuestros pacientes diagnosticados de CVNMI es necesario conocer su fiabilidad y saber cual es su capacidad predictiva. Para ello hemos empleado los métodos de discriminación que es cuantificable mediante el índice de concordancia [9,21]. Este método *per se* no garantiza la fiabilidad del modelo y por ello hemos empleado los datos de una fuente externa y evitar así el sesgo por centro. Existen pocas referencias a la validación de las tablas de EORTC o del grupo CUETO con fuentes de datos externos[22,23]. En los diferentes estudios que tratan de validar estas tablas de riesgo los índices de concordancia varían de 0.60-0.66 para la recidiva, siendo estos valores similares a los obtenidos en nuestro modelo. Respecto a la progresión tumoral, nuestro estudio es uno de los primeros en validar este evento

con una base externa de datos. El índice de concordancia obtenido para la progresión es elevado y similar en ambas series analizadas (0.85 frente a 0.87). Otros modelos matemáticos empleados en tumores urológicos como el cáncer de próstata [24] y validados con fuentes externas obtuvieron una concordancia entre 0.67 y 0.83.

Otros estudios han demostrado por otro lado las limitaciones en los modelos pronósticos de mayor impacto como el de la EORTC [1] y del CUETO [6]. En un análisis para identificar la fiabilidad de ambos modelos sobre 4689 pacientes se detecta que ambos modelos presentan una pobre discriminación tanto para la recidiva como para la progresión sobrestimando los riesgos [25]. Por tanto, la utilización de estos modelos en pacientes con CVNMI podría llevar por tanto a un exceso de tratamientos o seguimientos no necesarios.

Las principales limitaciones a nuestro estudio serían no haber analizado la variable del resultado de la cistoscopia a los tres meses tras la RTU. Diversos estudios han identificado esta variable como predictora en la evolución del tumor [26]. Nuestro objetivo es establecer el pronóstico y tratamiento una vez se realiza la RTU y se dispone del estudio anatomo-patológico que siempre es previo a la cistoscopia de los tres meses tras RTU. Otros modelos pronósticos al igual que nuestro estudio no incluyeron esta variable en su análisis [20,27,28]. Otra limitación viene determinada por la variable fragilidad del modelo de fragilidad conjunta. El valor de esta variable viene determinada por una media igual a uno y una varianza desconocida. Se trata de una hipotética variable que bien no ha sido

evaluada o bien se desconoce su valor. Una de las posibles variable fragilidad serían los marcadores tumorales[29] o bien ciertas mutaciones genéticas [30]. La inclusión de estas variables podría incrementar la predictibilidad de los modelos de progresión y recidiva múltiple. Sino se dispone de estas medidas una recomendación sería utilizar los parámetros clínicos y patológicos clásicos asociados a la variable fragilidad mediante las extensiones del modelo de Cox.

Conclusión

Las características biológicas como la heterogeneidad individual y la presencia de múltiples eventos en forma de recidiva de los CVNMI se han incorporado en estos nuevos modelos matemáticos. Ello permite calcular con mayor fiabilidad la evolución del tumor en un paciente determinado y establecer a partir del riesgo biológico de progresión o recidiva esquemas de seguimiento y tratamiento individualizados. La capacidad predictiva del modelo respecto a una serie externa es similar y por tanto este modelo puede emplearse en pacientes de otros centros de manera prospectiva.

Bibliografía

- [1] Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466–77.
- [2] Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BWG, Compérat

- E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;64:639–53.
- [3] Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C, Levi F. Trends in Mortality From Urologic Cancers in Europe, 1970-2008. *Eur Urol* 2011;60:1–15.
- [4] Sievert KD, Amend B, Nagele U, Schilling D, Bedke J, Horstmann M, et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol* 2009;27:295–300.
- [5] Rondeau V, Michiels S, Liquet B, Pignon JP. Investigating trial and treatment heterogeneity in an individual patient data meta- analysis of survival data by means of the penalized maximum likelihood approach. *Stat Med* 2008;27:1894–910.
- [6] Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Ojea A, et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011;60:423–30.
- [7] Burgués JP, Pontones JL, Alapont JM, Pacheco JJ, Vera D, Jimenez-Cruz F. Intravesical chemotherapy for superficial bladder tumours: 5 year follow-up of a randomised trial comparing early single dose vs delayed long-term chemotherapy vs no treatment. *Eur Urol Suppl* 2002;1:122–1.
- [8] Otto W, Denzinger S, Fritsche HM, Burger M, Wieland WF, Hofstädter F, et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2011;107:404–8.
- [9] Harrell FE, Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the Yield of Medical Tests. *Jama* 1982;247:2543–6.
- [10] Sylvester RJ. Natural History, Recurrence, and Progression in Superficial Bladder Cancer. *ScientificWorldJournal* 2006;6:2617–25.
- [11] Parmar M, Freedman L, Hargreave T. Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol* 1989;142:284–8.
- [12] Shinka T, Hirano A, Uekado Y, Ohkawa T. Clinical Study of Prognostic Factors of Superficial Bladder Cancer Treated with Intravesical Bacillus Calmette- Guerin. *BJU Int* 1990;66:35–9.
- [13] Mulders PFA, Meyden APMVD, Doesburg WH, Oosterhof GON, Debruyne FMJ. Prognostic factors in pTa- pT1 superficial bladder tumours treated with intravesical instillations. *BJU Int* 1994;73:403–8.

- [14] Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, Sylvester R, Debruyne FMJ, Pavone-Macaluso M, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer* 1995;31:1840–6.
- [15] Kondo T, Onitsuka S, Ryoji O, Kihara T, Goto Y, Satoh T, et al. Analysis of prognostic factors related to primary superficial bladder cancer tumor recurrence in prophylactic intravesical epirubicin therapy. *Int J Urol* 1999;6:178–83.
- [16] Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodriguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;163:73–8.
- [17] Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, Hernandez R, et al. Prognostic Factors in Patients with Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer Treated with Bacillus Calmette-Guérin: Multivariate Analysis of Data from Four Randomized CUETO Trials. *Eur Urol* 2008;53:992–1002.
- [18] Kiemeny LALM, Witjes JA, Heijbroek RP, Debruyne FMJ, Verbeek ALM. Dysplasia in normal-looking urothelium increases the risk of tumour progression in primary superficial bladder cancer. *Eur J Cancer* 1994;30:1621–5.
- [19] Luján S, Pontones JL, Santamaría C, García B, Vera-Donoso CD, García G, et al. Modelling the recurrence process in non-invasive bladder cancer: develop a postoperative nomogram. *Eur Urol Suppl* 2009;8:375.
- [20] Hong SJ, Cho KS, Han M, Rhew HY, Kim C-S, Ryu SB, et al. Nomograms for prediction of disease recurrence in patients with primary Ta, T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Korean Med Sci* 2008;23:428–33.
- [21] Efron B, Tibshirani R. Improvements on Cross-Validation: The 632+ Bootstrap Method. *J Am Stat Assoc* 2012;92:548–60.
- [22] Rosevear HM, Lightfoot AJ, Nepple KG, O'Donnell MA. Usefulness of the Spanish Urological Club for Oncological Treatment scoring model to predict nonmuscle invasive bladder cancer recurrence in patients treated with intravesical bacillus Calmette-Guérin plus interferon- α . *J Urol* 2011;185:67–71.
- [23] Hernández V, La Peña De E, Martin MD, Blázquez C, Diaz FJ, Llorente C. External validation and applicability of the EORTC risk tables for non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol* 2011;29:409–14.
- [24] Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766–71.
- [25] Xylinas E, Kent M, Kluth L, Pycha A, Comploj E, Svatek RS, et al.

- Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Cancer* 2013;109:1460–6.
- [26] Ali-El-Dein B, Sarhan O, Hinev A, Ibrahiem E-HI, Nabeeh A, Ghoneim MA. Superficial bladder tumours: analysis of prognostic factors and construction of a predictive index. *BJU Int* 2003;92:393–9.
- [27] Fujikawa K, Matsui Y, Kobayashi T, Miura K, Oka H, Fukuzawa S, et al. Predicting disease outcome of non- invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder using an artificial neural network model: Results of patient follow- up for 15 years or longer. *Int J Urol* 2003;10:149–52.
- [28] Pan C-C, Chang Y-H, Chen K-K, Yu H-J, Sun C-H, Ho DMT. Constructing prognostic model incorporating the 2004 WHO/ISUP classification for patients with non-muscle-invasive urothelial tumours of the urinary bladder. *J Clin Pathol* 2010;63:910–5.
- [29] Shariat SF, Zippe C, Lüdecke G, Boman H, Sanchez-Carbayo M, Casella R, et al. Nomograms including nuclear matrix protein 22 for prediction of disease recurrence and progression in patients with Ta, T1 or CIS transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2005;173:1518–25.
- [30] van Rhijn BWG, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief CG, Sylvester RJ, et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol* 2009;56:430–42.

Variables	La Fe número(%)	IVO número(%)
Sexo		
Hombre	838(87.3)	201(83.8)
Mujer	122(12.7)	39(16.2)
Total	960	240
Edad (años)		
≤60	281(29.3)	101(42.1)
61-70	247(25.7)	86(35.8)
71-80	292(30.4)	46(19.2)
>80	73(7.6)	7(2.9)
T estadio		
Ta	287(29.9)	136(56.7)
T1	650(67.7)	86(35.8)
Tis	10(1)	18(7.5)
Tx	13(1.4)	-
Grado		
G1	373(38.9)	106(44.2)
G2	392(40.8)	96(40.0)
G3	171(17.8)	20(8.3)
Gx	24(2.5)	18(7.5)
Tamaño (cm)		
1	196(20.4)	165(68.8)
1-3	413(43.0)	69(28.7)
>3	222(23.1)	6(2.5)
Desconocido	129(13.4)	-
Carcinoma in situ		
Si	917(95.5)	18(7.5)
No	43(4.5)	222(92.5)
Número de tumores		
Único	527(60.1)	125(52.1)
Múltiple	168 (17.5)	109(45.4)
Desconocido	215(22.4)	6(2.5)
Tratamiento		
No	202(21)	132(55.0)
Si	730(76)	108(45.0)
Desconocido	28(2.9)	-
Total (pacientes)	960	240

Tabla 1: Características de los pacientes y tumores en ambas series analizadas.

<i>Tiempo primera recidiva</i> Variables	P valor	HR (95% IC)
Edad	0.007	1.01(1.01-1.02)
Número	0.004	1.47(1.13-1.90)
Size	0.000	1.63(1.27-2.10)
Grado 2	0.001	1.54(1.18-1.99)
Tratamiento	0.036	0.73(0.54-0.98)
<i>Tiempo progresion</i> Variables	P valor	HR (95% IC)
Edad	0.002	1.05(1.02-1.09)
Grado 2	0.006	4.10(1.52-11.08)
Grado 3	0.000	14.38(0.83-38.20)

Tabla 2 – Análisis multivariante (modelo de Cox) para el tiempo de una primera recidiva y tiempo hasta la progresión

Variables	<i>Tiempo multirrecidiva</i> HR (IC 95%)	<i>Tiempo de progresión</i> HR (IC 95%)
Edad (edad)		
≤ 66	1	1
> 66	1.02 (1.01-1.03)	2.43 (0.96-6.16)
Numero		
Único	1	
Múltiple	1.42 (1.06-1.91)	
Tamaño (cm)		
≤ 3	1	
> 3	1.79 (1.28-2.50)	
Grado		
G1	1	1
G2	1.36 (1.06-1.74)	1.44 (0.45 - 4.62)
G3	1.07 (0.72-1.59)	5.02 (1.60 - 15.75)
Tratamiento		
No	1	
Si	0.79 (0.63-1.01)	
Número previo de recidivas	1.29(0.193)	
T estadio		
Ta		1
T1		2.83 (0.74 - 10.81)

Tabla 3. Análisis multivariante para múltiples recurrencias y progresión mediante el modelo de fragilidad conjunta

Variables	Recidiva
Edad (años)	
≤ 66	0
> 66	2
Numero	
Único	0
Múltiple	2
Tamaño (cm)	
≤ 3	0
> 3	4
Grado	
G1	0
G2-G3	1
Numero previo de recidivas	
No	0
Una	1
Dos	2
Tres	3
Cuatro	4
Cinco	5
TOTAL	0-14

Variables	Progresion
Edad (años)	
≤ 66	0
> 66	1
T estadio	
Ta	0
T1	1
Grado	
G1-G2	0
G3	2
TOTAL	0-4

Tabla 4. Puntuación correspondiente a cada variable

Tiempo libre de recidiva IC 95%	1 año	3 años	5 años
Bajo riesgo (0 puntos)	86.1 (81.8-90.6)	74.5 (68.9-80.5)	59.2 (52.2-67.2)
Riesgo intermedio (1-4 puntos)	72.9 (69.4-76.7)	44.6 (40.2-49.5)	33.6 (28.9-39.1)
Alto riesgo (5-13 puntos)	56.8 (49.7-64.9)	29.1 (21.9-38.5)	26.9 (19.5-37.1)
Tiempo libre de progresión IC 95%	6 meses	12 meses	24 meses
Bajo riesgo(0-1 puntos)	99.9 (99.9-1.00)	99.9 (99.9-1.00)	99.9 (99.9-1.00)
Medio riesgo(2-3 puntos)	99.3 (98.0-99.9)	99.3 (98.0-99.9)	99.3 (98.0-99.9)
Alto riesgo (4 puntos)	96.9 (91.1-99.9)	92.2 (81.9-99.9)	92.2 (81.9-99.9)

Tabla 5 : porcentaje del tiempo libre de recidiva y progresión de acuerdo a la puntuación global obtenida.

Grupo	Seguimiento
Bajo riesgo recidiva-progresión	Cistoscopia 3 meses(m). Posteriormente, Cistoscopia 12 m tras resección. Posteriormente, Cistoscopia anual hasta los 5 años del diagnóstico.
Riesgo intermedio recidiva-progresión	Cistoscopia 3 m. Posteriormente, Cistoscopia y citología a los 9 y 18m. Posteriormente Alternar cistoscopia y ecografía vesical más citología cada 6 m hasta 5 años. Posteriormente, Cistoscopia anual hasta los 10 años del diagnóstico.
Alto riesgo progresión	Cistoscopia y citología 3m posteriormente, Cistoscopia y citología 3m durante 2 años. Posteriormente Cistoscopia y citología 6m hasta los 5 años. Posteriormente Cistoscopia anual hasta los 10 años. Cada año se realizará prueba por imagen del tracto urinario superior.

Grupo	Bajo	Intermedio	Alto
Recidiva	Una instilación de Mitomicina C 50 mg o Doxorubicina 50 mg tras RTU	Una instilación de Mitomicina C 50 mg o Doxorubicina 50 mg tras RTU Más instilaciones periódicas de Mitomicina o Doxorubicina	Una instilación de Mitomicina C 50 mg o Doxorubicina 50 mg tras RTU y posteriormente BCG 1 año
Progresión	Una instilación de Mitomicina C 50 mg o Doxorubicina 50 mg tras RTU	Una instilación de Mitomicina C 50 mg o Doxorubicina 50 mg tras RTU y posteriormente BCG 1 año	Una instilación de Mitomicina C 50 mg o Doxorubicina 50 mg tras RTU y posteriormente BCG 1 año

Tabla 6: recomendación de seguimiento y tratamiento del CVNMI tras RTU de acuerdo al riesgo de recidiva o progresión.

