

Inducció experimental de tumors de vies urinàries en rates Sprague-Dawley amb 2,2-dioxo-di-n-propilnitrosamina (DOPN). Estudi comparatiu amb l'home

Manuel Solé Arqués

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



INDUCCIO EXPERIMENTAL DE TUMORS DE VIES
URINARIES EN RATES SPRAGUE-DAWLEY AMB 2,2-DIOXO-
DI-N-PROPILNITROSAMINA (DOPN). ESTUDI COMPARA-
TIU AMB L'HOME.

TESI PRESENTADA PER A OPTAR
AL GRAU DE DOCTOR EN MEDICINA
I CIRURGIA PER
MANUEL SOLE ARQUES

BARCELONA, MARÇ DEL 1989

V - D I S C U S S I O

En aquest experiment, la 2,2 dioxo-di-n-propilnitrosamina ha induït una elevada proporció de tumors de vies urinàries en la rata Sprague-Dawley, amb un tropisme especial per la pelvis renal. En la discussió que segueix s'analitzen, en primer lloc, les característiques d'aquest model experimental, fent especial referència als mecanismes carcinogenètics i a l'expressió morfològica del procés d'inducció neoplàsica. A continuació, es comenten els resultats de la revisió de 627 tumors de vies urinàries humans, comparant-los amb les dades de revisions anteriors i discutint els aspectes morfològics i immunohistoquímics que poden ser significatius en l'evolució de la malaltia. Finalment, es planteja la comparació entre les lesions induïdes en la rata i els tumors i lesions associades en l'home, tant en els aspectes carcinogenètics com en les característiques morfològiques i immunohistoquímiques, insistint en els punts que poden fer especialment útil aquest model experimental.

V.1. TUMORS EXPERIMENTALS

V.1.a) INDUCCIO EXPERIMENTAL DE TUMORS DE PELVIS RENAL

Els intents d'obtenir un model experimental per a l'estudi dels tumors de pelvis renal han estat, en general, poc reeixits. Entre els carcinògens coneguts de les vies urinàries cal destacar, en primer lloc, els nitrofurans; diversos d'entre ells produeixen baixa incidència de tumors de pelvis renal en rates Sprague-Dawley, però alta incidència d'hiperplàsies urotelials. Només un, la N-(5-(5-nitro-2-furil)1,3,4-tiadiazol-2-il) acetamida és capaç d'induir tumors de pelvis renal fins en el 50% dels animals, sense induir lesions a bufeta urinària (COHEN et al 1975). Un altre derivat d'aquest grup, la N-(4-(5-nitro-2-furil)-2-tiazolil)-formamida, és un carcinògen gairebé exclusiu de bufeta urinària, i produeix també alguns tumors de pelvis renal. KIEL et al (1978), fent servir aquest producte, obtenien tumors de pelvis renal només en 2 de 60 rates Wistar, però 20 dels 60 animals presentaven alteracions hiperplàsiques i/o displàsiques en l'uroteli de la pelvis renal; en aquest experiment tots els animals tenien tumors vesicals. En canvi, SOUDAH et al. (1981), fent servir N-metil-N-nitrosourea juntament amb edulcorants artificials, també en rates Wistar, va obtenir un nombre important de

tumors de pelvis renal, gairebé tants com de bufeta urinària; cal destacar, en aquest treball, una quantitat extraordinària de lesions hiperplàsiques en els animals dels grups controls no tractats o tractats amb H₂O, així com una anormal incidència de tumors en aquests grups; això fa pensar que els criteris de definició de les lesions no eren prou adequats. Tot i amb això, és paradoxal el fet que aquest carcinògen, que s'administra per instil·lació intravesical, produeixi tal proporció de tumors a pelvis renal. L'altre carcinògen vesical potent, la N-butil-N-(4-hidroxibutil)-nitrosamina, pot induir també tumors de pelvis renal prèvia lligadura de l'urèter, però no sense aquesta intervenció (ITO & FUKUSHIMA 1986).

Entre els derivats per beta-oxidació de la dipropilnitrosamina, tant la dihidroxipropilnitrosamina (DHPN) com la dioxopropilnitrosamina (DOPN) havien mostrat capacitat d'induir tumors a pelvis renal (REZNIK & MOHR 1976, POUR et al 1978). En la taula 22 es poden comparar els efectes d'aquests carcinògens sobre la pelvis renal, a dosis equitòxiques, tant en rates Wistar com en rates Sprague-Dawley. Es pot observar que a totes les dosis estudiades el present experiment obté més tumors de pelvis renal que els experiments previs. De fet, la DOPN és el primer carcinògen conegut capaç de produir tumors de pelvis renal en el 100% dels animals d'un grup experimental.

TAULA 22 - INDUCCIO DE TUMORS DE PELVIS RENAL AMB
DHPN I DOPN EN RATES WISTAR I SPRAGUE-DAWLEY

RATA		WISTAR				SPRAGUE-DAWLEY			
CARCINOGEN		DHPN (1)		DOPN (1)		DHPN (2)		DOPN	
DOSI	SEXE	APT	%	APT	%	APT	%	APT	%
1/5 LD ₅₀	M	-		-		0		8	73
	F	-		-		5	35,7	13	100
1/10 LD ₅₀	M	2	13,3	2	13,3	1	8,3	4	29
	F	0		1	6,6	1	7,7	7	50
1/20 LD ₅₀	M	0		0		0		2	15
	F	0		0		1	7,7	4	29
1/40 LD ₅₀	M	0		1	6,6	2	15,4	-	
	F	0		0		1	7,7	-	

APT : Animals portadors de tumor

(1) : POUR et al, 1978

(2) : REZNIK & MOHR, 1976

L'estructura química del carcinògen és determinant en la incidència i localització dels tumors. En aquest cas, la transcendència del procés de beta-oxidació queda ben palesa pel fet que ni el compost original, la di-n-propilnitrosamina, ni un dels possibles metabòlits finals, la di-n-metilnitrosamina, són capaços d'induir tumors de pelvis renal (IARC 1978). En canvi, ho fan dos metabòlits intermediaris, la DHPN i la DOPN.

La diferent incidència de tumors en els diferents experiments no depèn només del carcinògen, sinò també de l'animal utilitzat: En el hámster, l'òrgan diana de la DOPN és el pàncreas (POUR et al 1977); en la rata Wistar són el colon, l'uretra i l'ovari (POUR et al 1979).

L'eficàcia carcinogènica de la DOPN en aquest experiment està influida per la dosi del carcinògen i el sexe de l'animal. La relació amb la dosi és clarament significativa i lògica. En canvi, la relació entre eficàcia carcinogènica i sexe pot estar influida per la supervivència; les femelles, que van sobreviure més temps en tots els grups experimentals, van desenvolupar més tumors que els mascles. Però en el grup de dosi més alta, tots els mascles que van sobreviure més de 38 setmanes van desenvolupar tumors de pelvis renal. Cal remarcar, però, que amb les mateixes dosis i les mateixes

diferències en la supervivència, l'administració de DOPN a rates Sprague-Dawley va resultar en la inducció de més tumors de fosses nasals en els mascles que en les femelles (CARDESA et al 1984). Podria ser, doncs, que algun factor relacionat amb el sexe influís en l'acció carcinogènica a nivell de les vies urinàries.

Dels 38 animals amb tumors a pelvis renal en aquest experiment, 17 presentaven també tumors a urèter i/o bufeta urinària. En l'experiment de KIEL et al (1978) amb FANFT, totes les lesions urotelials pièliques estaven associades a tumors vesicals. En canvi, REZNIK & MOHR (1976) no van trobar cap alteració urotelial a urèter i bufeta en les rates Wistar tractades amb DOPN. En l'experiment de SOUDAH et al (1981), els tumors vesicals precedien significativament els de pelvis renal. Aquest fet no s'ha observat en el nostre estudi.

V.1.b) MORFOLOGIA DELS TUMORS EXPERIMENTALS I LESIONS ASSOCIADAES.

- Característiques generals i classificació:

Tots els tumors induïts, menys un, han estat de tipus transicional. En aquest experiment, les lesions de pelvis renal, urèter i bufeta urinària han resultat morfològicament idèntiques, encara que s'observa una major proporció de tumors

invasors i de tumors d'alt grau en pelvis renal que en bufeta urinària. Això és degut amb tota probabilitat a la diferent activitat del carcinògen a diferents nivells, i no a una característica diferencial intrínseca dels tumor induïts. En efecte, quan s'han produït tumors a diferents localitzacions, aquests han estat amb freqüència de grau histològic diferent. (Taula 4).

Fent servir els mateixos criteris de classificació que en els tumors humans, en el grup experimental s'han pogut identificar tumors de tots els graus. Destaca, però, un marcat predomini de papil·lomes i carcinomes de grau I sobre els tumors de grau més alt, i la raresa dels carcinomes no papil·lars. La majoria dels experiments amb rates publicats descriuen una distribució similar de les lesions quant a aquestes característiques (PAULI et al 1986, OYASU et al 1987). L'únic carcinògen que produeix predominantment carcinomes d'alt grau si el temps d'exposició és suficient és la FANFT (TILTMAN & FRIEDEL 1971, KIEL et al 1978). En el nostre experiment, encara que la majoria dels tumors d'alt grau apareixen amb temps d'exposició prolongats, alguns animals sotmesos a les dosis més altes i amb supervivència llarga presentaven només lesions de baix grau. Tot i amb aquesta limitació, s'observa una bona correlació entre el grau del tumor i la presència d'invasió.

En els estudis experimentals, en general no s'especifica la proporció de tumors escamosos purs, per bé que són considerats poc freqüents; KUNZE (1979) descriu un 5% de carcinomes escamosos en rates, i un 2,2 % d'adenocarcinomes. SQUIRE (1986) dubta de l'existència d'adenocarcinomes en l'uroteli de la rata. En canvi, la metaplàsia escamosa en els tumors transicionals és freqüent, i també es pot observar diferenciació glandular (KUNZE 1979, HICKS 1976, HERMAN et al 1985, SQUIRE 1986). En la pelvis renal, SOUDAH et al (1981) van descriure també freqüent diferenciació escamosa. OYASU et al (1987) consideren la diferenciació escamosa en els tumors experimentals com un signe d'agressivitat.

En la nostra sèrie experimental, només es va identificar un cas de carcinoma escamós pur, localitzat a bufeta urinària. Atès que ha estat descrita una alta incidència de carcinomes escamosos uretrals induïts amb DOPN en rates Wistar (POUR et al 1978), no es pot descartar que aquest tumor fos originat a uretra. En canvi, la diferenciació escamosa va ser freqüent, en tumors de tots els graus, i tant a bufeta urinària com a pelvis renal; aquest tipus de diferenciació era una característica pròpia del 50% dels tumors invasors, i només del 15% dels no invasors. Es va observar diferenciació glandular maligna només en l'únic carcinoma no papil·lar de la sèrie

experimental. En dos casos es va trobar metaplàsia òssia en tumors de pelvis renal; aquest fenomen ja havia estat descrit prèviament amb DOPN (Pour et al 1978).

- Lesions preneoplàsiques:

Com ja s'ha indicat en la introducció, l'existència de displàsia i carcinoma "in situ" com a lesions preneoplàsiques en l'animal d'experimentació és objecte de controvèrsia. La hiperplàsia és, en el nostre experiment i en altres, la lesió preneoplàsica per excel·lència (KOSS & LAVIN 1971, FRIEDEL et al 1977, KUNZE 1979).

Gairebé tots el animals portadors de tumors en el quals hem pogut valorar l'uroteli no tumoral eren portadors de lesions hiperplàsiques. Fins i tot en la majoria dels carcinomes de grau II, la hiperplàsia era la única lesió preneoplàsica que s'ha pogut identificar. Hem observat una certa hiperactivitat nuclear en les cèl.lules de l'epiteli hiperplàsic, i fins i tot en l'epiteli de gruix normal, en els grups tractats amb carcinògen. Atípies nuclears pròpies de displàsia o carcinoma "in situ", però, només han estat observades en associació amb carcinomes invasors. Aquesta és també l'experiència de la majoria dels autors (KOSS & LAVIN 1971, MURPHY & IRVING 1981,

OYASU et al 1987). DRAGO (1984) defineix en el seu model experimental una progressió de les lesions displàsiques prèviament a l'aparició de carcinomes; les il.lustracions del seu treball, però , son molt poc convincents.

El fet de que en l'animal d'experimentació la displàsia aparegui només en associació amb tumors invasors es podria explicar de dues maneres:

- L'atípia cel.lular apareix un cop desenvolupat el tumor. Es la teoria de la malignització progressiva dels papil.lomes, la qual es considera encara l'origen de la majoria dels carcinomes invasors en l'animal d'experimentació (KUNZE 1979, OYASU et al 1987), i que fins fa pocs anys era també considerada en patologia humana (KOSS 1975). El major volum cel.lular faria més probable el desenvolupament de clones malignes. A favor d'aquest mecanisme hi ha el fet de trobar epiteli sense atípies al voltant de tumors de grau alt, la presència de tumors de diferent grau en el mateix animal, i l'existència d'àrees de diferent grau histològic dintre del mateix tumor. Les lesions atípiques peritumorals serien una forma d'extensió lateral de la neoplàsia.

- L'atípia epitelial precedeix l'aparició dels tumors

invasors. Aquest mecanisme és el generalment acceptat en carcinogènesi humana (BRAWN 1982), però es considera poc important en carcinogènesi experimental (KUNZE 1979, OYASU et al 1987). En l'animal d'experimentació podria ser que l'aparició d'atípia en l'epiteli se seguís del desenvolupament del tumor a gran velocitat. Això justificaria l'escassa incidència de lesions atípiques precursorses. Aquesta teoria ve recolzada, ultra l'existència de lesions atípiques al voltant de carcinomes d'alt grau, per la presència d'atípies en tumors molt incipients. En el mateix sentit, en la taula 3 s'observa l'existència tant de carcinomes de grau II com de papil·lomes en totes les fases de l'experiment; això sembla indicar que no hi ha progressió de grau, sinó que els tumors papil·lars de grau alt poden sorgir "de novo", i només la invasió estaria relacionada amb el temps de supervivència.

V.1. c) ESTUDI IMMUNOHISTOQUIMIC:

La lectina "Ulex Europaeus" és l'únic marcador amb el qual s'han obtingut resultats positius en els tumors experimentals. Paradoxalment, aquesta lectina no ha reaccionat ni amb els eritròcits ni amb les cèl·lules endotelials, que són portadors naturals de l'antigen H dels grups sanguinis humans, el qual és detectat per la lectina. Això significa que l'alfa-L-fuco-

sa, el carbohidrat al qual s'uneix la lectina, és expressada per les cèl.lules tumorals en el curs del procés carcinogènic. Aquesta expressió ha resultat intensa i gairebé constant en els tumors experimentals, per bé que irregular. Fent servir unes altres lectines, TAKAI et al (1987) han demostrat canvis en la composició d'oligosacàrids en la membrana cel.lular de l'uroteli de la rata durant la carcinogènesi.

El perfil estructural de les glicoproteïnes i glicolípid de la membrana és la font fonamental de determinants antigènics en la cèl.lula. Atès que l'antigen de membrana epitelial (EMA) és obtingut de membranes epitelials humanes, és comprensible que no existeixin reaccions creuades entre espècies. La mínima reacció observada amb aquest marcador en les lesions experimentals és d'especificitat dubtosa, i és preferible no considerar-la.

Les citoqueratines es poden detectar per mitjà de tècniques immunohistoquímiques en els tumor urotelials de la rata (RAMAEKERS et al 1985b). El TPA, però, no és pròpiament una citoqueratina, sinó un conjunt d'estructures proteïques obtingudes de teixits humans, que probablement està relacionat amb un espectre molt concret de citoqueratines (WEBER et al. 1984). La falta de reacció creuada, o la no existència

d'aquestes citoqueratines en l'uroteli de la rata, seria la causa de la negativitat d'aquest marcador en el nostre estudi experimental. Similarment, no existeix experiència de reaccions positives d'anticossos anti-CEA en tumors experimentals.

V.2. TUMORS I LESIONS PRENEOPLASIQVES EN L'HOME

V.2.a) CARACTERISTIQUES GENERALS I CLASSIFICACIO DELS TUMORS

En la revisió de 10 anys de tumors urotelials humans, més del 95% eren localitzats a bufeta urinària, i solament poc més del 2% eren de pelvis renal. Aquesta proporció coincideix amb la que se sol citar en la literatura (BENNINGTON & BECKWITH 1975, KOSS 1975), excepte en algunes comunitats concretes dels països balcànics i escandinaus, amb circumstàncies epidemiològiques especials (PETKOVIC 1975, BENGTTSSON et al 1978). Una dada interessant que cal remarcar en la nostra revisió de tumors de pelvis renal és que només vuit dels vint casos van desenvolupar tumors d'urèter i/o bufeta urinària prèviament, simultàniament o posteriorment al tumor pièlic. En la majoria de les sèries publicades de tumors de pelvis renal, entre el 30% i el 50% s'associen a tumors d'urèter i/o bufeta urinària en algun moment de la seva evolució (GRABSTALDT et al 1971, BENNINGTON & BECKWITH 1975, MAHADEVIA et al 1983, PETTERSON et al 1984, NIELSEN & OSTRIS 1988). Entre els consumidors d'analgèsics amb fenacetina, només el 13% dels pacients amb tumor de pelvis renal presenten tumors vesicals (BENGTTSSON et al 1978). En el cas de la nefropatia dels Balcans, l'índex d'associació és encara inferior (PETKOVIC 1975). Es pot dir,

en conseqüència, que en l'home la majoria dels tumors de pelvis renal es presenten sense relació amb altres tumors urotelials, o com a mínim, no estan precedits per tumors d'altres segments de la via urinària.

Tant en la nostra revisió com en les diferents sèries publicades, les lesions de pelvis renal, urèter i bufeta urinària son morfològicament idèntiques. Desde el punt de vista biològic, les mateixes relacions entre grau, invasió y pronòstic que coneixem en els tumors vesicals es poden establir en els tumors de pelvis renal (JOHANSSON & WAHLQVIST 1979, STROBEL et al 1984, DAVIS et al 1987, NIELSEN & OSTRI 1988). La relació home/dona i l'edat d'aparició dels tumors també son comparables.

La gradació histològica dels tumors en general en base al grau d'anaplàsia cel.lular comporta inevitablement una certa dosi de subjectivitat. Per aquesta raó, la freqüència relativa dels diversos graus tumorals varia d'unes sèries a altres (KOSS 1975, ALGABA 1985, JORDAN et al 1987). La utilitat de la gradació consisteix en la possibilitat de preveure l'evolució futura dels malalts. En primer lloc, però, una classificació coherent ha de mostrar una bona correlació entre el grau i l'agressivitat local, és a dir, la invasió. En la nostra sèrie

de tumors humans, en poc més del 10% dels carcinomes de grau I es va demostrar invasió, comparat amb el 60% dels carcinomes de grau II i 70% dels grau III. Aquests percentatges poden estar alterats per la proporció de tumors amb invasió no valorable. Per a ALGABA (1985) son invasors el 30% dels de grau I, el 80% dels de grau II i el 98% dels de grau III. Per a JORDAN et al (1987), cap carcinoma de grau I era invasor, i ho eren el 14% dels de grau II i el 78% dels de grau III; aquests autors recomanen reclassificar els seus tumors de grau I com a papil·lomes, i considerar els de grau II com de baix grau; amb aquesta modificació, la seva classificació s'acosta més a la nostra.

El carcinoma escamós de bufeta urinària és poc freqüent, al voltant del 5% de tots els tumors vesicals. L'adenocarcinoma encara menys (1-2%) (KOSS 1975, BRAUN 1984). En canvi, àrees de diferenciació escamosa i/o adenocarcinomatosa es descriuen amb certa freqüència en tumors transicionals, preferentment d'alt grau (KOSS 1975, BRAUN 1984). La situació es similar a pelvis renal (GRABSTALDT 1971, BENNINGTON & BECKWITH 1975).

En la nostra revisió, només un 1,3% dels tumors vesicals humans eren carcinomes escamosos. La diferenciació escamosa, per bé que no es rara, ha resultat menys freqüent que la

diferenciació glandular maligna; això és degut probablement a que s'han fet servir criteris estrictes per a la definició de diferenciació escamosa, atès que un cert aspecte epidermoide és freqüent en els tumors transicionals. Tant la diferenciació escamosa com la adenocarcinomatosa s'han observat preferentment en tumors d'alt grau, i només en carcinomes invasors. La relació entre diferenciació escamosa i mal pronòstic s'ha establert tant en tumors vesicals com de pelvis renal (BRAWN 1983, STROBEL et al 1984).

V.2.b) LESIONS PRENEOPLASIQUES

Quan s'analitza la relació entre lesions de l'uroteli no tumoral i grau del tumor associat s'observa un fet evident: L'alteració de l'uroteli pla reflecteix el grau d'atípia del tumor associat; així, la hiperplàsia és la lesió que correspõn als papil.lomes i a la majoria dels carcinomes de grau I; la displàsia correspõn als carcinomes de grau II; i el carcinoma "in situ" als carcinomes de grau III. De manera que no es troba displàsia en relació a papil.lomes, ni carcinomes "in situ" en relació a carcinomes de grau I. Altres autors refereixen resultats comparables, tant a bufeta urinària (COOPER 1973, WOLF & HOJGAARD 1983, ALGABA 1985, KAKIZOE et al 1985) com a pelvis renal (STROBEL et al 1984). En canvi, una

proporció elevada (40%) de carcinomes no papil·lars en la nostra revisió no s'associen a lesions displàsiques; això probablement és degut al creixement ràpidament destructiu d'aquests tumors, que fa desaparèixer l'uroteli pròxim a la zona d'origen de la neoplàsia, que és a on hi ha més freqüència de lesions preinvasores (COOPER 1973, KOSS 1979).

V.2.c) RECIDIVES. FACTORS PRONOSTICS

Els tumors de baix grau en la nostra revisió, quan han recidivat, han estat en general del mateix grau. Igual passa en altres sèries (JORDAN et al 1987, DE TORRES 1988) En la nostra, això s'ha acomplert fins i tot quan els tumors eren de localitzacions diferents. Rarament hi ha augment de grau, i rarament hi ha un carcinoma "in situ" associat a tumors de baix grau (PROUT et al 1983, KAKIZOE et al 1985). Això és degut a que les alteracions cel·lulars més severes s'expressen abans, o més depressa, que les menys severes. Així, és freqüent que en relació a carcinomes invasors d'alt grau hi hagi lesions preneoplàsiques de baix grau - hiperplàsia - però és menys freqüent que hi hagi tumors de baix grau.

La majoria de les recidives dels tumors urotelials son, en realitat, nous tumors sorgits a partir d'epiteli no afectat pel tumor previ. La descripció de lesions atípiques en

l'uroteli pla a distància dels tumors urotelials va fer pensar inicialment que aquest seria un factor pronòstic més significatiu que les característiques del tumor ja extirpat (COOPER 1973, KOSS 1979). Tota una sèrie d'estudis van confirmar aparentment aquesta hipòtesi. D'entre ells, cal destacar els d'ALTHAUSEN (1976), WOLF & HOJGAARD (1983), PROUT et al (1983). Una lectura atenta d'aquests tres articles mostra, però, que el grau del tumor té un valor predictiu similar o superior que la presència d'alteracions displàsiques en l'uroteli no tumoral, tant en el que es refereix a recidives com a progressió en estadi d'invasió. Això és especialment destacable en la revisió d'ALTHAUSEN et al (1976), un treball citat constantment com a demostració de la importància pronòstica del carcinoma "in situ": 39 de 129 pacients amb tumors de grau I i II en estadis 0 i A van desenvolupar tumors amb invasió muscular; d'aquests, el 70% eren de grau II, i només el 59% tenien displàsia o carcinoma "in situ" associat. En la nostra revisió (Taula 17), valorant només la invasió sense tenir en compte l'estadi, si considerem només els tumors de grau I i II, resulta que el 65% de les recidives amb invasió eren en pacients amb tumors de grau II originalment. Només en el 45% de tots els casos amb recidives invasores es va demostrar canvis displàsics. Dels nostres resultats es desprèn que els canvis en l'uroteli no tumoral reflecteixen, com a màxim, el grau d'atípia dels tumors associats, i rarament es

troben lesions no tumorals de grau més avançat, atès que és d'esperar que el tumor es desenvolupi a partir de les lesions que tenen més potencial proliferatiu. Si hi ha recidiva, aquesta serà, en conseqüència, i de fet així ho hem observat, de grau similar al tumor original; la possibilitat de que la recidiva sigui o no invasora depèn també del grau i del fet que el tumor original fos o no invasor.

No s'ha d'oblidar, però, que un 15% dels pacients amb carcinoma de grau I no invasor que van recidivar ho van fer com a carcinomes invasors, algun d'ells d'alt grau. No hi ha dubte que el cas 1 de la Taula 16, i probablement els casos 4 i 6, s'haurien beneficiat de la pràctica de biòpsies múltiples sistematitzades en el moment de la ressecció del primer tumor, o bé de citologia urinària amb o sense l'ajut de la citometria de flux en els controls immediats. La taxa de progressió dels carcinomes de grau I en les diferents sèries publicades varia entre el 2 i el 15% (ALTHAUSEN et al 1976, HENEY et al 1983, JORDAN et al 1983), depenent del criteri de classificació i del temps de seguiment. Tenint en compte l'alta incidència d'aquesta forma de neoplàsia, resulta una proporció important de pacients que podrien beneficiar-se de la realització rutinària de biòpsies múltiples i citologies de control per a detectar alteracions en l'uroteli no tumoral.

V.2.d) ESTUDI IMMUNOHISTOQUIMIC:

La utilitat de la detecció d'antígens del sistema ABH per a preveure l'evolució futura de la neoplàsia urotelial està limitada per la heterogenitat de l'expressió antigènica dintre del mateix tumor i per l'existència de nombroses excepcions (COON & WEINSTEIN 1986). En el nostre material hem estudiat l'expressió de l'antigen H, que té lloc en individus de tots els grups sanguinis, excepte els no secretors (CORDON-CARDO et al 1986, ORNTOFT et al 1987). Els casos A7 i D6 de la taula 21 de la nostra sèrie podrien correspondre a individus no secretors, atès que tant tumor com uroteli no tumoral van resultar completament negatius. Com era d'esperar, en els tumors humans es va observar una positivitat més marcada, per bé que no constant, en els carcinomes papil·lars de grau I que en els de graus superiors. Igualment, la part invasora dels tumors papil·lars, quan n'hi havia, va resultar gairebé sempre negativa. En canvi, no es van observar diferències entre els tumors de baix grau en relació amb la seva evolució posterior. Un fet que destaca en aquest estudi és la positivitat constant dels carcinomes no papil·lars amb aquest marcador.

Diversos estudis han observat pèrdua de l'expressió d'antigens ABH en l'uroteli normal associat a tumors transicionals o

carcinoma "in situ", suggerint que es poguès tractar d'un marcador precoç de la transformació neoplàsica (WEINSTEIN et al 1979, COON et al 1985, BORGSTROM et al 1986). En el nostre estudi, encara que s'observa una certa relació entre el grau del tumor associat i la pèrdua d'expressió d'antigen H en l'uroteli histològicament normal, els resultats son inconstants i no sembla probable que aquest fet arribi a tenir una utilitat pràctica. Per comprobar aquesta hipòtesi seria precis estudiar una sèrie àmplia de tumors de baix grau que hagin desenvolupat posteriorment carcinomes invasors.

L'antigen de membrana epitelial (EMA) és un conjunt de glicoproteïnes i glicolípidis de les membranes epitelials, el determinant antigènic dels quals és també el component hidrocarbonat. Es troba normalment en la membrana de l'uroteli, i en els tumors s'ha descrit també l'expressió citoplasmàtica (SLOANE & ORMEROD 1981, PINKUS & CURTIN 1985, CORDON-CARDO et al 1987). Nosaltres hem detectat positivitat per a l'EMA en la majoria dels tumors humans de tots els graus, gairebé sempre limitada a la membrana. Encara que en alguns casos de displàsia i carcinoma "in situ" s'observava una reacció més citoplasmàtica, en general l'expressió de l'EMA en les lesions preneoplàsiques és similar a la de l'uroteli normal.

Diverses citoqueratines son presents en l'uroteli normal de l'home (CARBIN et al 1987, CORDON-CARDO et al 1987). La distribuci6 de determinades queratines en els tumors suggereix una certa diferenciaci6 en el sentit de la c6l.lula superficial (RAMAEKERS et al 1985 a), la qual, paradoxalment, no sembla implicada en el proc6s carcinog6nic, at6s que estudis ultraestructurals no la troben en els carcinomes invasors (MURPHY et al 1982). En el nostre estudi s'ha fet servir l'antic6s contra la subunitat B₁ de l'antigen polipept6dic tisular (TPA), relacionat amb una queratina de baix pes mol.lecular present en l'uroteli normal (COOPER et al 1983). En el material hum6, coincidint amb l'estudi previ de CARBIN et al (1987), no hem observat difer6ncies significatives en la distribuci6 del TPA en els tumors ni en les lesions preneopl6siques, tots els quals han resultat en general marcadament positius.

La pres6ncia d'antigen carcino-embrionari (CEA) en s6rum i orina es considera de poc valor en el diagn6stic i seguiment del c6ncer urotelial, i es correlaciona malament amb les dades citol6giques i histol6giques (MURPHY et al 1977, SHEVCHUK et al 1981). Els nostres resultats difereixen dels de SHEVCHUK et al (1981), els quals trobaven marcada positivitat en l'uroteli normal, i tamb6 en les lesions preneopl6siques associades als

tumors, en contrast amb una reacció més feble en el teixit tumoral. Nosaltres hem trobat positivitat escassa en l'uroteli normal associat a tumors, amb molts casos negatius, i positivitat variable en les lesions atípiques. En canvi, les reaccions positives més intenses s'han trobat en carcinomes no papil·lars i en la part invasora d'alguns tumors papil·lars, coincidint amb els resultats de JAUTZKE & ALTENAEHR (1982).

V.3. ESTUDI COMPARATIU

V.3.a) ASPECTES CARCINOGENETICS.

Com ja ha estat comentat, tumors de pelvis renal han estat obtinguts només ocasionalment en animals d'experimentació, i generalment en el context d'experiments a on s'indueixen principalment tumors de bufeta urinària (KIEL et al 1978, SOUDAH et al 1981). Els nostres resultats s'acosten més als que es poden observar en les sèries humanes, entre elles la nostra, en les quals entre el 30% i el 50% dels tumors pièlics s'associen a tumors d'urèter i/o bufeta urinària previs, simultanis o posteriors (GRABSTALDT et al 1971, BENNINGTON & BECKWITH 1975, MAHADEVIA et al 1983, PETERSON et al 1984, NIELSEN & OSTRIS 1988). La proporció de casos d'associació de tumors de pelvis renal amb tumors d'altres localitzacions en la via urinària ha estat aproximadament del 45% en la nostra sèrie experimental, i del 40% en la sèrie humana.

El fet que més de la meitat dels tumors de pelvis renal apareguin sense relació amb altres tumors urotelials pot tenir significació desde el punt de vista etiopatogènic: En general, es considera que els carcinògens responsables del càncer de bufeta urinària són els mateixos que els del càncer de pelvis

renal. Trets diferencials com poden ser el consum d'analgèsics semblen tenir poca importància en la incidència general. De fet, però, el càncer de bufeta suposa un 95% aproximadament de tots els càncers urotelials. S'ha argumentat que aquesta gran desproporció radica en la major superfície de mucosa exposada al carcinògen en la bufeta urinària (BENNINGTON & BECKWITH 1975). D'altra banda, l'acció de la glucuronidasa i del pH àcid urinari, especialment en l'activació de les arilamines, justificaria una major concentració del metabòlit actiu en el segments baixos de la via urinària (LOWER 1982). En qualsevol cas, seria lògic esperar que la majoria de tumors de pelvis renal fossin precedits, o almenys associats amb tumors de la bufeta urinària, fet que no succeeix en la realitat. El nostre model experimental fa pensar que puguin existir carcinògens urotelials que serien parcialment inactivats per factors presents en l'orina, i que podrien ser responsables del càncer de pelvis renal en l'home.

La dipropilnitrosamina és una substància present en el medi ambient (IARC 1978). Com és sabut, les nitrosamines necessiten un procés d'activació metabòlica per a la seva acció carcinogènica; probablement l'òrgan diana d'aquest efecte depèn, almenys en part, de la ruta metabòlica que predomina. Alguns derivats per beta-oxidació de la dipropilnitrosamina, i

entre ells especialment la DOPN, han demostrat un cert tropisme per la pelvis renal (REZNIK & MOHR 1976, POUR et al 1978), fet que ha estat confirmat en el nostre experiment. El mecanisme de beta-oxidació seria, doncs, un factor determinant en la carcinogènesi de pelvis renal en l'animal d'experimentació. No està demostrat que la dipropilnitrosamina representi un risc carcinogènic quantitativament important per a l'home, però altres nitrosamines més abundants en el medi podrien també activar-se per mitjà de la beta-oxidació. La investigació d'aquestes rutes metabòliques en l'activació de les nitrosamines podria contribuir a l'estudi de l'etiopatogènia del càncer de pelvis renal. Cal recordar que el tabac, per exemple, és una font important de nitrosamines, i que el risc relatiu pel càncer de pelvis renal en fumadors respecte als no fumadors és aproximadament el doble que el risc relatiu pel càncer de bufeta (IARC 1986b).

V.3.b) ASPECTES MORFOLÒGICS

Ja ha estat indicat que tant en el model experimental com en la revisió dels tumors humans, i també en les diferents sèries publicades, els tumors de pelvis renal, urèter i bufeta urinària son morfològicament idèntics. La comparació es pot establir, doncs, considerant les lesions urotelials en

conjunt, independentment de la seva localització.

- Característiques generals i classificació dels tumors:

Com hem vist abans, fent servir la mateixa classificació que per als tumors humans, en la rata s'han obtingut tumors de tots els graus. Destaca, però, la raresa dels tumors no papil·lars en la rata, comparada amb l'alta freqüència d'aquests carcinomes en l'home. Igualment, entre els tumors papil·lars, el predomini dels papil·lomes i carcinomes de grau I és molt més marcat en el material experimental que en l'humà. En la literatura no se solen classificar els tumors experimentals segons aquests criteris, atès que en els estudis de carcinogènesi els factors pronòstics no tenen sentit per sí mateixos. Tot i amb això, en general es refereix un predomini de tumors de baix grau (PAULI et al 1986, OYASU et al 1987). En l'home, s'ha descrit també un predomini de lesions de baix grau en els tumors de pelvis renal que es desenvolupen en els països balcànics (PETKOVIC 1975).

Tan en l'estudi experimental com en el material humà, la gran majoria dels tumors eren de tipus transicional. En la nostra revisió, només un 1,3% dels tumors vesicals humans eren carcinomes escamosos. En la sèrie experimental, només s'en va identificar un a bufeta urinària. En canvi, la diferenciació

escamosa va ser més freqüent en els tumors experimentals que en els humans. Aquest fet és generalment reconegut en les diferents sèries experimentals (PAULI et al 1986, KUNZE 1976, SOUDAH et al 1981, HERMAN et al 1985). En les nostres rates, la diferenciació escamosa es trobava en tumors de tots els graus i localitzacions; era una característica pròpia del 50% dels tumors invasors, i només del 15% dels no invasors. En l'home, es trobava diferenciació escamosa només en carcinomes invasors. La relació entre diferenciació escamosa i mal pronòstic s'ha establert tant en tumors vesicals com de pelvis renal (BRAWN 1983, STROBEL et al 1984), i també ha estat suggerida en la rata (OYASU 1987). La diferenciació glandular maligna en tumors humans ha resultat pròpia de carcinomes d'alt grau, especialment en carcinomes invasors no papil·lars. En la sèrie experimental, l'únic carcinoma no papil·lar presentava aquest tipus de diferenciació.

En l'animal d'experimentació, els estudis seqüencials demostren la inducció de lesions de baix grau abans de l'aparició de carcinomes invasors. En l'home, la majoria dels pacients amb carcinomes invasors no tenen història prèvia de carcinomes de baix grau (BRAWN 1982). La diferència deu radicar en el règim d'administració del carcinògen. En l'home, (KOSS 1975) l'exposició a carcinògens industrials durant un període curt

de temps condiciõna l'apariciõ de tumors a llarg termini. Els canvis que determinen la malignitat de la neoplàsia, per tant, es troben en les cèl.lules de l'epiteli desde el primer moment; el fet que aquestes clones cel.lulars es desenvolupin o no depèn de factors promotors. No hi hauria, doncs, una malignitzaciõ progressiva dels papil.lomes, sinõ l'expressiõ d'una clona cel.lular present en l'epiteli pla en un moment determinat.

L'exposiciõ continuada al carcinõgen podria determinar la malignitzaciõ dels papil.lomes en l'animal d'experimentaciõ, i la progressiõ de grau dels tumors recidivants en l'home; la importància relativa d'aquest darrer mecanisme en la patogènèsi del càncer invasor de les vies urinàries sembla, però, secundària. En efecte, la taxa de progressiõ dels carcinomes de baix grau recidivants en la nostra sèrie, i en general en la literatura, és baixa. Igualment, en el nostre estudi experimental, malgrat l'administraciõ continuada de carcinõgen, s'han observat papil.lomes fins les etapes mès avançades de l'experiment.

- Lesions preneoplàsiques:

Encara que en l'animal d'experimentaciõ les lesions displàsiques son relativament poc freqüents, probablement el seu

significat sigui semblant a les lesions preneoplàsiques humanes. En efecte, totes les lesions displàsiques i carcinomes "in situ" de la sèrie experimental s'han presentat associades a carcinomes de grau II o superior, de forma similar al que s'ha observat en la sèrie humana. Tant en una com en l'altra, la hiperplàsia s'ha observat amb molta freqüència, generalment associada a tumors de baix grau. Aquestes relacions ja han estat observades prèviament tant en estudis experimentals com en sèries humanes. (KOSS & LAVIN 1971, MURPHY & IRVING 1981, WOLF & HOSGAARD 1983, KAKIZOE et al 1985). El significat d'aquestes lesions com a precursors del càncer urotelial no està, però, prou aclarit. S'ha posat èmfasi especial en la detecció de les lesions associades als tumors com a factor pronòstic en la neoplàsia urotelial humana; en la nostra sèrie, i en altres, no sembla que aquelles tinguin més valor pronòstic que el grau histològic del propi tumor; de moment, només el carcinoma "in situ", quan es presenta aïllat, sembla tenir prou transcendència biològica per a considerar-lo com a una entitat pròpia. En la nostra sèrie experimental, i en la majoria de les publicades, les lesions displàsiques no apareixen en absència de carcinoma, i és, en conseqüència, difícil demostrar la seva condició preneoplàsica. Com hem dit al començament, però, no hi ha motius per pensar que aquestes lesions tinguin un significat

diferent en la rata que en l'home. De fet, un dels carcinomes "in situ" de la nostra sèrie experimental, per bé que estava associat a un carcinoma papil·lar d'alt grau, era també el punt d'origen d'un carcinoma invasor incipient (fig. 22).

V.3.c) ASPECTES IMMUNOHISTOQUIMICS

En el camp del càncer de vies urinàries, no es troben en la literatura referències d'estudis comparatius de marcadors tumorals fent servir mètodes immunohistoquímics. Els treballs de RAMAEKERS et al (1985a i b) sobre l'expressió de citoqueratines en tumors humans i experimentals, aporten resultats poc concordants, observant-se una marcada tendència a l'expressió de citoqueratines pròpies de l'epiteli escamós en els tumors experimentals. La falta de dades publicades en relació a altres marcadors reflecteix la dificultat d'obtenir resultats positius en els teixits de l'animal d'experimentació quan es fan servir anticossos contra antígens humans.

Les lectines, en tant que substàncies d'origen no immunitari, permeten una major rendibilitat en aquesta mena d'estudis (TAKAI et al 1987). Nosaltres hem fet servir la lectina UEA-I, la qual s'uneix a la alfa-L-fucosa, i que habitualment es fa servir per a detectar el grup H dels grups sanguinis (COON &

WEINSTEIN 1986). En la rata, sembla clar que l'expressió d'alfa-L-fucosa detectada en la majoria dels tumors és independent dels grups sanguinis. En l'home, com era d'esperar, la reacció amb l'UEA-I tendeix a reduir-se en els tumors papil·lars a mesura que augmenten de grau; però, a més a més, hem observat una constant positivitat en carcinomes no papil·lars, que no concorda amb els esquemes coneguts d'expressió dels grups sanguinis. La conclusió més lògica és que aquests tumors expressen de forma anòmala la alfa-L-fucosa, independentment de l'expressió dels grups sanguinis, tal com ho fan els tumors experimentals. Això afegeix una nova dificultat a l'hora de fer la interpretació dels resultats quan es fan determinacions de grups sanguinis amb lectines. Probablement aquesta dificultat pot ser obviada amb l'ús d'anticossos monoclonals dirigits contra seqüències més complexes constituents de l'estructura dels antígens ABH.

VI - C O N C L U S I O N S

CONCLUSIONS EXPERIMENTALS

1- L'administració de 2,2-dioxo-di-n-propilnitrosamina per via subcutània a tres grups de rates Sprague-Dawley, a dosis setmanals corresponents a 1/5, 1/10 i 1/20 de la dosi letal mitjana (LD_{50} =123 mg/kg per als mascles, 107 mg/kg per a les femelles), ha induït una elevada proporció de tumors de vies urinàries. La incidència de tumors és superior amb les dosis més altes, en femelles més que en mascles, i en pelvis renal més que en bufeta urinària.

2- En el grup experimental tractat amb les dosis més altes (1/5 LD_{50}) s'han induït tumors de pelvis renal en el 100% de les femelles i en el 73% dels mascles.

3- Dels 66 tumors induïts en total en els tres grups, 65 han estat neoplàsies de cèl.lules transicionals, i l'altre un carcinoma escamós. Han predominat els papilomes i carcinomes de baix grau. El 27% dels tumors induïts han estat invasors.

4- La diferenciació escamosa és freqüent en tumors de tots els graus. La freqüència és superior en els carcinomes invasors que en els tumors no invasors. Només s'ha identificat un carcinoma escamós pur sense presència de component transicional.

5- La hiperplàsia és l'alteració més freqüent de l'uroteli no tumoral. S'ha observat en el 94% dels animals amb tumor i en el 51% dels animals sense tumor dels grups experimentals, tant en pelvis renal com en bufeta urinària.

6- Lesions displàsiques i carcinomes "in situ" s'han identificat només en sis animals, i en tots els casos s'associaven a carcinomes invasors de grau II i III.

7- No s'ha observat reacció positiva valorable dels tumors ni de les lesions preneoplàsiques experimentals amb anticossos contra TPA, EMA i CEA.

8- La lectina de l'*Ulex Europaeus* (UEA-I) marca positivament la majoria dels tumors experimentals, independentment del seu grau i de la presència o no d'invasió, però no marca l'uroteli normal ni tampoc les cèl.lules endotelials ni els eritròcits.

CONCLUSIONS DE L'ESTUDI DELS TUMORS HUMANS

1- En la sèrie de 627 tumors de vies urinàries revisats, el 95,7% dels tumors eren localitzats a bufeta urinària, el 2,2% a urèter i el 2,1% a pelvis renal.

2- Més del 50% dels tumors de pelvis renal han aparegut aïlladament, sense associar-se ni sincrònicament ni metacrònicament a tumors d'altres segments de la via urinària.

3- El 98,7% dels tumors humans revisats han estat neoplàsies de cèl.lules transicionals, i el 1,3% restant carcinomes escamosos. Entre els tumors transicionals, el 7,4% eren papil.lomes, el 74,8% carcinomes papil.lars (51,4% de grau I, 34,1% de grau II, i 14,5% de grau III), i el 17,8% carcinomes no papil.lars.

4- La diferenciació adenocarcinomatosa és més freqüent que la diferenciació escamosa en els carcinomes transicionals humans. Totes dues s'associen sempre amb carcinomes invasors, preferentment d'alt grau.

5- La hiperplàsia de l'uroteli no tumoral es troba associada a la majoria de tumors transicionals de baix grau. La majoria dels carcinomes de grau II presenten displàsia urotelial

associada. El carcinoma "in situ" és la lesió que s'associa amb més freqüència als carcinomes de grau III.

6- Tant l'antigen polipeptídic tissular (TPA), com l'antigen de membrana epitelial (EMA), son positius en la majoria de tumors i lesions preneoplàsiques humanes, sense que permetin detectar diferents patrons de positivitat en relació amb les característiques del tumor ni amb l'evolució posterior de cada cas. La presència de CEA és inconstant tant en els tumors com en l'uroteli no tumoral, per bé que es detecta amb freqüència en els tumors d'alt grau.

7- La presència de l'antígen H del sistema ABH dels grups sanguinis, detectat amb la lectina de l'*Ulex Europaeus* (UEA-I), és més marcada en els carcinomes papil·lars de grau I que amb els de grau II i III. D'altra banda, tots els carcinomes invasors no papil·lars han resultat positius. L'expressió d'aquest antígen tendeix a reduir-se en l'uroteli normal associat a carcinomes invasors, però no en els casos de tumors no invasors que van desenvolupar posteriorment carcinoma invasor. En les hiperplàsies, la reacció ha estat sempre positiva, i ha estat generalment negativa en les lesions displàsiques.

CONCLUSIONS COMPARATIVES

1- L'administració de 2,2-dioxo-di-n-propilnitrosamina a rates Sprague-Dawley constitueix un model experimental útil per a l'estudi de la carcinogènesi de les vies urinàries, i especialment de la pelvis renal, atès que:

a) Es capaç d'induir tumors de pelvis renal en una elevada proporció d'animals.

b) En aquest model experimental, igual que succeeix en l'home, la majoria dels tumors de pelvis renal no s'associen amb altres tumors de vies urinàries.

c) En aquest model experimental, igual que en la sèrie humana, més del 98% dels tumors son derivats de l'epiteli transicional.

d) Es poden induir tumors de tots els graus histològics, per bé que la proporció de tumors de baix grau és més alta que en l'home.

f) Tant en aquest model experimental com en la sèrie humana, la presència d'invasió es correlaciona amb el grau histològic del tumor.

2- En els tumors experimentals, la lectina de l'*Ulex Europaeus* (UEA-I) detecta probablement estructures hidrocarbonades diferents dels antígens relacionats amb els grups sanguinis. De la mateixa manera, l'expressió d'estructures no relacionades amb els grups sanguinis explicaria la positivitat dels carcinomes invasors no papil·lars humans per a aquest marcador.

3- Tant en el model experimental com en la sèrie humana, les alteracions proliferatives de l'uroteli no tumoral reflecteixen, en general, el grau histològic del tumor al qual s'associen. Probablement, aquestes lesions no tenen més valor pronòstic que el mateix grau del tumor, excepte en una petita proporció de carcinomes de baix grau amb alteracions displàsi-ques associades, i en els casos en que es detecten lesions displàsi-ques o carcinoma "in situ" aïllats.

VII - B I B L I O G R A F I A

ADOLPHS HD, THIELE J, KIEL H, STEFFENS L. (1978): Induction of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in rats by feeding N-(4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl) formamide. Urol. Res. 6: 19-27.

ALGABA F. (1985): Valor pronóstico del carcinoma "in situ" y la displasia celular del urotelio vesical. Tesis Doctoral. Univ. Autónoma de Barcelona.

ALTHAUSEN AF, PROUT GR, DALY JJ. (1976): Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. J. Urol. 116: 575-580.

ALTHOFF J, KRÜGER FW, MOHR U, SCHMAHL D. (1971): Dibutylnitrosamine carcinogenesis in syrian golden and chinese hamsters. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 136: 168-173.

ALTHOFF J, KRÜGER FW, MOHR U. (1973): Carcinogenic effect of dipropylnitrosamine and compounds related to beta-oxidation. J. Natl. Cancer Inst. 51:1019-1027.

ALTHOFF J, CHESTERMAN FC. (1982): Tumours of the urinary bladder, renal pelvis, ureter and uretra. En: Turusov, VS (Ed): Pathology of Tumours in Laboratory Animals Vol.III. Tumours of the Hamster. IARC Scientific Publications n.34. Lyon, IARC. pp: 163-168.

ARMSTRONG BK, Mc MICHAEL AJ, MACLENNON R. (1982): Diet. En: Schottenfeld, D; Fraumeni, JF (Eds): Cancer Epidemiology and Prevention. Philadelphia, WB Saunders Company. pp: 419-433.

BADALAMENT RA, HERMANSEN DK, KIMMEL M et al (1987): The sensitivity of bladder wash flow cytometry, bladder wash cytology, and voided cytology in the detection of bladder carcinoma. Cancer 60: 1423-1427.

BENGTSSON U, JOHANSSON S, ANGERVALL L. (1978): Malignancies of the urinary tract and their relation to analgesic abuse. Kidney Int. 13: 107-113.

BENNINGTON JL, BECKWITH JB (1975): Tumors of the kidney, renal pelvis and ureter. Fascicle 12. Atlas of tumor pathology, 2nd series. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology. pp: 243-310.

BISHOP JM (1987): The molecular genetics of cancer. Science 235: 305-311.

BORGSTROM E, NYMAN C, LÖNN M (1987): ABH isoantigens, histology and DNA ploidy in 36 consecutive patients with transitional cell bladder cancer. Status of tumor and

biopsies taken from visually normal urothelium. Urol. Res 15: 199-202.

BORRAS J, GALCERAN J, ANGLADA LL, et al (1988). El càncer a Tarragona 1980-1985. Registre de Càncer de Tarragona. Monografia N.2

BOSCH FX, ORTA J, GARCIA A, JUVANET J, CAMPRODON A, PUMAROLA A (1982): Cancer mortality in Barcelona 1960-1978. Int. J. Epidem. 11:46-48.

BRAWN PN. (1982): The origin of invasive carcinoma of the bladder. Cancer 50: 515-519.

BRAWN PN. (1984): Interpretation of bladder biopsies. New York, Raven Press.

CARBIN BE, COLLINS VP, EKMAN P. (1987): Tissue polypeptide antigen (TPA), some cytokeratins and epithelial membrane antigen (EMA) in normal, inflamed and malignant urothelium Urol. Res. 15: 191-194.

CARDESA A, TRASERRA J, BOMBI JA, MOHR U. (1984): Tumors of the nasal cavities induced in rats by 2,2-dioxopropyl-n-

propyl nitrosamine. Comparative aspects with man. J.Cancer Res. Clin. Oncol. 108: 144-120.

CARR BI. (1985): Chemical carcinogens and inhibitors of carcinogenesis in the human diet. Cancer 55: 218-224.

COHEN SM, ERTURK E, VON ESCH AM, CROVETTI AJ, BRYAN GT. (1975): Carcinogenicity of 5-nitrofurans and related compounds with amino-heterocyclic substituents. J. Natl. Cancer Inst 54: 841-650.

COHEN SM, ARAI M, JACOBS JB, FRIEDEL GH. (1971): Smoking and cancer of the lower urinary tract. N.Engl.J.Med. 284: 129-134.

COLPAERT C, GOOVAERTS G, BUYSENS N. (1987): Factors influencing the subjective grading of bladder cancer. Virchows Arch A 411: 479-484.

COON,JS; McCALL,A; MILLER,AW; FARROW,GM; WEINSTEIN,RS (1985): Expression of blood-group-related antigens in carcinoma in situ of the urinary bladder. Cancer 56: 797-804.

COON,JS; WEINSTEIN,RS. (1986): Blood group-related antigens

as markers of malignant potential and heterogeneity in human carcinomas. Hum. Pathol. 11:1089-1106.

COOPER,D; SCHERMER,A; SUN,T (1985): Classification of human epithelia and their neoplasms using monoclonal antibodies to keratins: Strategies, applications and limitations. Lab. Invest. 52: 243-256.

COOPER,PH; WAISMAN,J; JOHNSTON,WH; SKINNER,DG (1973): Severe atypia of transitional epithelium and carcinoma of the urinary bladder. Cancer 31: 1055-1060.

CORDON-CARDO,C; LLOYD,KO; FINSTAD,CL; et al (1986): Immunohistoanatomic distribution of blood group antigens in the human urinary tract. Influence of secretor status. Lab. Invest. 55: 444-454.

CORDON-CARDO,C; FINSTAD,CL; BANDER,NH; MELAMED,MR (1987): Immunohistoanatomic distribution of cytostructural and tissue-associated antigens in the human urinary tract. Am.J.Pathol. 126: 269-284.

DAVIS,BW; HOUGH,AJ; GARDNER,WA (1987): Renal pelvic carcinoma: Morphological correlates of metastatic behavior. J.Urol. 137: 857-861.

DE TORRES,I (1988): Aplicacion de técnicas de análisis de imagen en la valoración del grado de malignidad de los tumores vesicales. Tesis Doctoral. Universitat Autònoma. Barcelona.

DRAGO,JR (1984): The Noble rat bladder cancer model. FANFT - induced tumors. Cancer 53: 1093-1099.

ERTURK,E; COHEN,SM; BRYAN,GT (1970): Urinary bladder carcinogenicity of N-(4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl) formamide in female swiss mice. Cancer Res 30:1309-1311.

ERTURK,E; PRICE,JM; MORRIS,EJ; COHEN,S; LEITH,PS; ESCH, AM von; CROVETTI,AJ (1967): The production of carcinoma of the urinary bladder in rats by feeding N-(4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl) formamide. Cancer Res 27: 1998-2002.

EVA,A; AARONSON,SA (1983): Frequent activation of c-kis as a transforming gene in fibrosarcomas induced by methylcholantrene. Science 220: 955-956.

FARBER,E (1982): Chemical carcinogenesis. A biologic perspective. Am.J.Pathol. 106: 271-296.

FARBER,E (1984): Chemical carcinogenesis. New England J. Med. 305: 1379-1389.

FEARON,ER; FEINBERG,AP; HAMILTON,SH; VOGELSTEIN,B (1985): Loss of genes on the short arm of chromosome 11 in bladder cancer. Nature 318: 377-380.

FRADET,Y; CORDON-CARDO,C; THOMSON,T; et al (1984): Cell surface antigens of human bladder cancer defined by mouse monoclonal antibodies. Proc. Natl. Acad. Sc. USA 81:224-228.

FRIEDEL, GH; JACOBS,JB; NANCY,GK; COHEN,SM (1977): The pathogenesis of bladder cancer. Am.J.Pathol. 89:431-442.

FUJITA,J; SRIVASTAVE,SK; KRAUS,MH; RHIM,JS; TRONICK,SR; AARONSON,SA (1985): Frequency of molecular alterations affecting ras protooncogenes in human urinary tract tumors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 3849-3853.

FUKUSHIMA,S; COHEN,SM; ARAI,M; JACOBS,JB; FRIEDEL, GH (1981): Scanning electron microscopic examination of reversible hyperplasia of the rat urinary bladder. Am.J.Pathol. 102:373-380.

GAILANI,S; MURPHY,G; KENNY,G; NUSSBAUM,A; SILVERNAIL,P (1973): Studies on tryptophan metabolism in patients with bladder cancer. Cancer Res 33: 1071-1077.

GRABSTALD,H; WITHMORE,Wf; MELAMED,MR (1971): Renal pelvic tumors. JAMA 218: 845-854.

GRUBBS,CJ; MOON,RC; SQUIRE,RA; et al (1977): 13-cisretinoic acid: Inhibition of bladder carcinogenesis induced in rats by n-butyl-n-(4-hydroxybutyl)nitrosamine. Science 197: 743-744.

GUIRA,AC (1971): Bladder carcinoma in rubber workers. J.Urol.106: 548-552.

HARD,GC (1986): Renal carcinogenesis, rat. En: Jones TC; Mohr,U; Hunt,RD (Eds): Urinary System (Monographs on Pathology of Laboratory Animals). Berlin, Heidelberg. Springer-Verlag. pp:45-49.

HASHIMOTO,Y; SUZUKI,E; OKADA,M (1972): Induction of urinary bladder tumors in ACI/N rats by butyl(3-carboxypropyl) nitrosamine, a major urinary metabolite of butyl-(4-hydroxybutyl) nitrosamine. GANN 63: 637-638.

HENEY,NM; AHMED,S; FLANAGAN,MJ; FRABLE,W; CORDER,MP; HAFER-MANN,MD; HAWKINS,IR (1983): Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J.Urol. 130: 1083-1086.

HERMAN,CJ; VEGT,PDJ; DEBRUYNE,FMS; VODIJS,GP; RAMAEKERS,FCS (1985): Squamous and transitional elements in rat bladder carcinomas induced by N-butyl-N-4-hydroxybutyl-nitrosamine (BBN). A study of cytokeratin expression. Am. J. Pathol. 120: 419-426.

HICKS,RM; WAKEFIELD,J.ST.J.; VLASOV,NN; PLISS GB (1976): Tumours of the urinary bladder. En: Turusov VS (Ed.): Pathology of Tumours in Laboratory Animals Vol. I. Part 2. IARC Scientific Publications n.6 Lyon, IARC, pp:163-168.

HOFSTADTER,F; DELGADO,R; JAKSE,G; JUDMAIER,W (1986): Urothelial dysplasia and carcinoma in situ of the bladder. Cancer 57: 356-361.

HSU,SM; RAINE,L; FANGER,H (1981): Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibodies (UAP) procedures. J.Histochem.Cytochem 29: 577-580.

HUITRIC,E; LAUMONIER,R; BURTIN,P; VON KLEIST,S; CHAVANER,G.
(1976): An optical and ultrastructural study of the localization of carcinoembryonic antigen (CEA) in normal and cancerous human rectocolonic mucosa. Lab Invest 34: 97-107.

IARC (1978): Some N-nitroso compounds. (Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, vol.17) IARC, Lyon. pp:35-40; 177-189.

IARC (1980): Some non-nutritive sweetening agents. (Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, vol.22). IARC, Lyon, pp: 55-109; 171-185.

IARC (1986a): Chemistry and analysis of tobacco smoke. En: Tobacco Smoking (Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemical to humans, vol.38, Lyon, IARC, pp:86-115

IARC (1986b): Epidemiological studies of cancer in humans. En: Tobacco Smoking (Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, vol.38), Lyon, IARC, pp:245-270.

ITO,N; FUKUSHIMA,S (1986): Carcinogenesis, urinary tract, rat. En: Jones, TC; Mohr,U; Hunt,RD (Eds): Urinary System. (Monographs on Pathology of Laboratory Animals). Berlin-Heidelberg. Springer-Verlag, pp:317-322.

JAUTZKE,G; ALTENAEHR,E (1982): Immunohistochemical demonstration of carcinoembryonic antigen (CEA) and its correlation with grading and staging on tissue sections of urinary bladder carcinomas. Cancer 50: 2052-2056.

JENSEN,OM; KNUDSEN,JB; SORENSEN,BL; CLEMMESSEN,J (1983): Artificial sweeteners and absence of bladder cancer risk in Copenhagen. Int.J.Cancer 32: 577-582.

JOHANSSON,SL (1981): Carcinogenicity of analgesis: Long-term treatment of Sprague-Dawley rats with phenacetin, phenazone, caffeine and paracetamol (acetamidophen) Int.J.Cancer 27: 521-529.

JOHANSSON,S; WAHLQVIST,L (1979): A prognostic study of urothelial renal pelvis tumors. Cancer 43: 2525-2531.

JORDAN,AM; WEINGARTEN,M.A.; MURPHY,WM (1987): Transitional cell neoplasms of the urinary bladder. Can biologic potential be predicted from histologic grading? Cancer 60: 2766-2774.

KAKIZOE,T; MATUMOTO,K; NISHIO,Y; OHTANI,M; KISHI,K (1985):
Significance of carcinoma in situ and dysplasia in associa-
tion with bladder cancer. J.Urol. 133: 395-398.

KERN,WH (1984): The grade and pathologic stage of bladder
cancer. Cancer 53: 1185-1189.

KHAFAGI,MN; EL-BOLKAINY,MN; MANSOUR,MA (1972): Carcinoma of
the bilharziasis urinary bladder: A study of the associated
mucosal lesions in 86 cases. Cancer 30: 150-156.

KIEL,H; ADOLPHS,HD; THIELE,J; STEFFENS,L (1978): Biological
behavior of N-(4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl)-formamide in-
duced carcinoma of the transitional epithelium in the rat.
Z.Krebsforsch. 91: 267-277.

KOSS,LG; LAVIN,P (1971): Studies of experimental bladder
carcinoma in Fischer 344 female rats. I: Induction of tumors
with diet low in vitamin B₆ containing N-2-fluorenylacetamide
after single dose of cyclophosphamide. J.Natl.Cancer Inst.
46: 585-595.

KOSS,LG (1975): Tumors of the urinary bladder. Fascicle 11.
Atlas of tumor pathology, 2nd series. Washington DC. Armed
Forces Institute of Pathology.

KOSS, LG (1979): Mapping of the urinary bladder: Its impact on the concepts of bladder cancer. *Human. Pathol.* 10: 533-548.

KUMAR, S; CASTELLO, CB; GLASHAN, RW; BJORKLUND, B (1983): The clinical significance of tissue polypeptide antigen (TPA) in the urine of bladder cancer patients. *Br.J.Urol.* 53: 578-581.

KUNTZ, RE; CHEEVER, AW; MYERS, BJ (1972): Proliferative epithelial lesions of the urinary bladder of nonhuman primates infected with *Schistosoma haematobium*. *J.Natl.Cancer Inst.* 48: 223-235.

KUNZE, E (1979): Development of urinary bladder cancer in the rat. En: Grundmann, E (Ed.): *Carcinogenesis*. Berlin, Heidelberg. Springer-Verlag, pp:146-203.

LIJINSKY, W; EPSTEIN, SS (1970): Nitrosamines and environmental carcinogens. *Nature* 225:21-23.

LOPEZ-ABENTE, G (1983): Bladder cancer in Spain. Mortality trends 1955-1975. *Cancer* 51: 2367-2370.

LOWER, GM (1982): Concepts in causality: Chemically induced human urinary bladder cancer. *Cancer* 49: 1056-1066.

MAHADEVIA,PS; KARWA,GL; KOSS,LG (1983): Mapping of urothelium in carcinomas of the renal pelvis and ureter. A report of nine cases. Cancer 51:890-897.

MATEO,P; DE LAS OBRAS,JM; ZUBIRI,L; PUERTOLAS,M; ESTEBAN,C; ZUBIRI,A (1976): Cancer incidence in Zaragoza, Spain, 1968-1972. En: Waterhouse,J; Muir,C; Correa,P; Powell,J (Eds): Cancer Incidence in Five Continents, vol.III, IARC Scientific Publications n.16, Lyon, IARC.

MCCARRON,JPJr; CHASKO,SB; GRAY,GF Jr (1982): Systemic mapping of nephroureterectomy specimens removed for urothelial cancer: Pathological findings and clinical correlations. J.Urol. 128: 243-246.

MEDLINE,A; FARBER,E (1981): The multi-step theory of neoplasia. Recent Adv. Histopathol. 11: 19-34.

MILLER,EC; MILLER,JA (1981): Mechanisms of chemical carcinogenesis. Cancer 47: 1055-1064.

MOHR,U; REZNIK,G; POUR,P (1977): Carcinogenic effects of diisopropanolnitrosamine in Sprague-Dawley rats. J.Natl.Cancer Inst. 58:361-366.

MONTESANO,R; PEGG,AE; MARGISON,GP (1981): Alkylation of DNA and carcinogenicity of N-nitroso compounds. En: Vainio,H; Sorsa,A; Hemminki,K: Occupational cancer and carcinogenesis. Washington, Hemisphere Publishing Corporation. pp:1001-1009.

MORRISON,AS; COLE,P (1982): Urinary tract. En: Schottenfeld,D; Fraumeni,JF (Eds): Cancer epidemiology and prevention. Philadelphia, WB Saunders Company pp: 925-937.

MOSTOFI,FK; SORBIN,LH; TORLONI,H (1973): Histological typing of urinary bladder tumors. International classification of tumors n.19. Geneva. World Health Organization.

MURPHY,WM; BUEDINGEN,RP; POLEY,RW (1974): Primary carcinoma in situ of renal pelvis and ureter. Cancer 34: 1126-1130.

MURPHY,WM; VANDERVOORDE,JP; RAO,MK; SOLOWAY,MS (1977): The clinical value of urinary carcinoembryonic antigen-like substances in urothelial cancer. J.Urol. 118: 806-808.

MURPHY,WM; NAGY,GK; RAO,MK et al (1979): "Normal" urothelium in patients with bladder cancer. Cancer 44: 1050-1058.

MURPHY,WM; IRVING,CC (1981): The cellular features of developing carcinoma in murine urinary bladder. Cancer 47:514-522.

MURPHY,WM; SOLOWAY,MS (1982): Developing carcinoma (dysplasia) of the urinary bladder. Pathol. Ann. 17:197-217.

MURPHY,WM; CHANDLER,RW; TRAFFORD,RM (1986): Flow cytometry of deparaffined nuclei compared to histological grading for the pathological evaluation of transitional cell carcinomas. J.Urol. 135:694-697.

NAGY,GK; FRABLE,WJ; MURPHY,WM (1982): Classification of premalignant urothelial abnormalities. Pathol. Ann. 17:219-233.

NATHRATH,WBS; HEIDENKUMMER,P; BJÖRKLUND,B (1985): Distribution of tissue polypeptide antigen (TPA) in normal human tissues: Immunohistochemical study on unfixed, methanol-, ethanol-, and formalin-fixed tissues. J.Histochem. Cytochem. 33: 99-109.

NEWBERNE,PM; CONNER,MW (1986): Food additives and contaminants: An update. Cancer 58: 1851-1862.

NIELSEN,K; OSTRI,P (1988): Primary tumors of the renal pelvis: Evaluation of clinical and pathological features in a consecutive series of 10 years. J.Urol. 140: 19-21.

NOWELL,PC; CROCE,CM (1986): Chromosomes, genes, and cancer. Am.J.Pathol. 125: 8-15.

OOMS,ECM; ANDERSON,WAD; ALONS,ACL; BOON,ME; VELDHUIZEN,RW (1983): Analysis of the performance of pathologists in the grading of bladder tumors. Hum.Pathol. 14:140-143.

ORNTOFT,TF; NIELSEN,MJS; WOLF,H; et al (1987): Blood group ABO and Lewis antigen expression during neoplastic progression of human urothelium. Immunohistochemical study of type 1 chain structures. Cancer 60: 2641-2648.

OYASU,R; SUMIE,H; BURG,HE (1970): Neoplasms of urinary bladders of hamsters treated with 2-acetylaminofluorene and indole. J.Natl.Cancer Inst. 45:853-860.

OYASU,S; SAMMA,S; OZONO,S; BAUER,K; WALLEMARK,C.B; HOMMA,Y (1987): Induction of high-grade, high-stage carcinomas in the rat urinary bladder. Cancer 59: 451-458.

PASCAL,RR; MESATEJADA,R; BENNET,SJ; FENOGLIO,CM (1977): carcinoembryonic antigen: Immunohistologic identification in invasive and intraepithelial carcinoma of the lung. Arch. Pathol. Lab. Med. 101: 568-571.

PAULI,BU; COON,JS; WEINSTEIN,RS (1986): Transitional cell carcinoma, bladder, rat. En: Jones,TC; Mohr,U; Hunt,RD (Eds): Urinary System (Monographs in Pathology of Laboratory Animals). Berlin. Heidelberg, Springer-Verlag. pp:322-331.

PETKOVIC,SD (1975): Epidemiology and treatment of renal pelvis and ureteral tumors. J.Urol. 114:858-865.

PETTERSON,S; BRYNGER,H; HENRIKSSON,C; JOHANSSON,SL; NILSSON,AE; RANCH,T (1984): Treatment of urothelial tumors of the upper urinary tract by nephroureterectomy, renal auto-transplantation, and pyelocystostomy. Cancer 54: 379-386.

PINKUS,GS; KURTIN,PJ (1985): Epithelial membrane antigen-A diagnostic discriminant in surgical pathology. Hum. Pathol. 16: 929-940.

PITOT,HC (1982): The natural history of neoplastic development: The relation of experimental models to human cancer. Cancer 49: 1206-1211.

POUR,P; CARDESA,A; ALTHOFF,J; MOHR,U (1974a): Tumorigenesis in the nasal olfactory region of Syrian Golden Hamsters as a result of di-n-propylnitrosamine and related compounds. Cancer Res 34:16-26.

POUR,P; ALTHOFF,J; CARDESA,A; KRUGER,F; MOHR,U (1974b):
Effect of beta-oxidized nitrosamines on Syrian golden hamsters. II. 2-oxo-propyl-n-propylnitrosamine. J.Natl. Cancer Inst. 52: 1869-1874.

POUR,P; ALTHOFF,J; KRUGER,F; MOHR,U (1977): A potent pancreatic carcinogen in Syrian hamsters: N-nitroso-bis (2-oxo-propyl) amine. J.Natl.Cancer Inst. 58: 1449-1453.

POUR,P; SALMASI,S; RUNGE,R, et al (1979): Carcinogenicity of N-nitrosobis (2-hydroxypropyl)amine and N-nitrosobis (2-oxo-propyl)amine in MCR rats. J.Natl. Cancer Inst. 63: 181-190.

PROUT,GR; GRIFFIN,PP; DALY,JJ; HENEY,NM (1983): Carcinoma in situ of the urinary bladder with and without associated vesical neoplasms. Cancer 52: 524-532.

RAMAEKERS,F; HUYSMANS,A; MOESKER,D; SCHAART,G; HERMAN,C; VOOIJS,P (1985): Cytokeratin expression during neoplastic progression of human transitional cell carcinomas as detected by a monoclonal and polyclonal antibody. Lab. Invest. 52: 31-38.

REYNOSO,G; CHU,TM; MOLYOKE,D; et al (1972): Carcinoembryonic antigen in patients with diferent cancers. JAMA 220: 361-365.

REZNIK,G; MOHR,U; KRÜGER,FW (1975): Carcinogenic effect of di-n-propylnitrosamine, -hydroxypropyl-n-propylnitrosamine, and methyl-n-propylnitrosamine on Sprague-Dawley rats. J. Natl. Cancer Inst. 54: 937-943.

REZNIK,G; MOHR,U (1976): Induction of renal pelvic tumors in Sprague-Dawley rats by di-isopropanolnitrosamine. Cancer Lett. 2: 87-92.

RO,JY; AYALA AG; EL-NAGGAR,A (1987): Muscularis mucosae of urinary bladder: importance for staging and treatment. Am.J.Surg.Pathol. 11:668-773.

ROWLAND,RG; HENNEBERRY,NO; OYASU,R; GRAYBACK,JT (1980): Effects of urine and continued exposure to carcinogen on progression of early neoplastic bladder lesions. Cancer Res. 40: 4524-4527.

SAFFIOTTI,U; CEFIS,F; MONTESANO,R; SELLAKUMAR,AR (1967): Induction of bladder cancer in hamsters fed aromatic amines. En: Bladder Cancer, A Symposium. Birmingham, Alabama, Aesculapius Publishing Co. pp: 129-135.

SANCHEZ FERNANDEZ DE SEVILLA,MC; MORELL QUADRENY,L; CALLA-

GHAN,R; FENOLLOSA ENTRENA,B (1988): Diagnóstico diferencial entre displasia y carcinoma "in situ" de vejiga por morfometría nuclear. Análisis discriminante. Patología 21: 191-194.

SCHULTE,PA; RINGEN,K; HEMSTREET,GP; et al (1986): Risk factors for bladder cancer in a cohort exposed to aromatic amines. Cancer 58: 2156-2162.

SHEVCHUK,MM; FENOGLIO,CM; RICHART, RM (1981): Carcinoembrionic antigen localization in benign and malignant transitional epithelium. Cancer 47: 899-905.

SLOANE,JP; ORMEROD,MG (1981): Distribution of epithelial membrane antigen in normal and neoplastic tissues and its value in diagnostic tumor pathology. Cancer 47: 1786-1795.

SOUDAH,B; GREEN,U; SCHNEIDER,P; ALTHOFF,J (1981): Neoplastic lesions in the urinary tract of Wistar rats after treatment with N-methyl-n-nitrosourea (MNU) and artificial sweeteners. Exp. Path. 20: 197-202.

SPORN,MB; SQUIRE,RA; BROWN,CC; SMITH,JM; WENK,ML; SPRINGER,S (1977): 13-cis-retinoic acid: Inhibition of bladder carcinogenesis in the rat. Science 195: 487-489.

SQUIRE,RA (1986): Classification and differential diagnosis of neoplasms, urinary bladder, rat. En: Jones,TC; Mohr,U; Hunt,RD (Eds): Urinary System (Monographs in Pathology of Laboratory Animals). Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, pp:311-322.

STANISIC,TH; DONOVAN,JM; LEBOUTON,J; GRAHAM,AR (1987): 5-year experience with intravesical therapy of carcinoma "in situ": an inquiry into de risks of conservative management. J.Urol. 138: 1158-1161.

STROBEL,SL; JASPER,WS; GOGATE,SA; SHARMA,HM (1984): Primary carcinoma of the renal pelvis and ureter. Evaluation of clinical and pathologic features. Arch. Pathol. Lab. Med. 108:697-700.

SUKUMAR,S; NOTARIO,V; MARTIN-ZANCO,V; BARBACID,M (1983): Induction of mamary carcinomas in rat by nitroso-methyl urea involves malignant activation of H-ras-1 locus by single point mutations. Nature 306: 658-611.

TAKAHASHI,N; TAKAHASHI,S; TAKAHASHI,K; SUZUKI,T; FUNYU,T (1987): A monoclonal antibody to human transitional cell carcinoma of the bladder: Production and characterization. J.Urol. 138: 207-211.

TAKAI,K; KAKIZOE,T; SEKINE,T; SATO,S; NIIJIMA,T (1987):
Analyses of avidine-biotin complexes with lectins of membrane
glycoproteins in the urinary bladder of rats treated with
N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine. J.Urol. 137: 136-139.

TAYLOR,HW (1985): Urinary bladder neoplasms. Comparative
Pathology Bul. 17-3: 3-4.

TERRACINI,B; CAMPOBASSO,O (1979): Kidney, renal pelvis and
ureter. En: Turusov, VS (Ed): Pathology of Tumours in
Laboratory Animals. Vol II. Tumours of the Mouse. IARC
Scientific Publications n. 23. Lyon, IARC, pp:290-295.

TETU,B; KATZ,RL; KALTER,SP; ESCHENBACH,AC; BARLOGIE,B (1987):
Acridine orange flow cytometry of urinary bladder washings
for the detection of transitional cell carcinoma of the
bladder. The influence of prior local therapy. Cancer 60:
1815-1822.

THOR,A; OHUCHI,N; HAND,PH; et al (1986): Ras gene alterations
and enhanced levels of ras p 21 expression in a spectrum of
benign and malignant human mamary tissues. Lab. Invest. 55:
603-615.

TILTMAN,AJ; FRIEDEL,G (1971): The histogenesis of experimental bladder cancer. Invest. Urol. 9:218-226.

TORTI,FM; LUM,BL; ASTON,D (1987): Superficial bladder cancer: The primacy of grade in the development of invasive disease. J.Clin.Oncol. 5: 125-130.

TSUDA,M; NIITSUMA,J; SATO,S; HIRAYAMA,T; KAKIZOE,T; SUGIMURA,T (1986): Increase in the levels of N-nitroso-proline, N-nitrosothioprolin and N-nitroso-2-methylthioprolin in human urine by cigarette smoking. Cancer Letters 30: 117-124.

VARMUS,HE (1985): Viruses, genes, and cancer. I-The discovery of cellular oncogenes and their role in neoplasia. Cancer 55: 2324-2328.

VIVES,JJ; DEL MORAL,A; PEREZ,ME; NAVARIDAS,N (1982): Cancer incidence in Navarra, Spain, 1973-1977. In:Waterhouse,J; Muir,C; Shaumugaratnam,K; Powell,J (Eds): Cancer Incidence in Five Continents, Vol IV. IARC Scientific Publications N.42. Lyon, IARC.

WALL,RL; CLAUSEN,KP (1975): Carcinoma of the urinary bladder in patients receiving cyclophosphamide. N. Engl. J. Med. 293: 271-273.

WATERHOUSE,J; MUIR,C; SHAUMUGARATUAM,K; POWELL,J (1982):
Cancer Incidence in Five Continents, Vol IV. IARC Scientific
Publications N.42, Lyon, IARC.

WEBER,K; OSBORN,M; MOLL,R; WIKLUND,B; LUNING,B (1984): Tissue
polypeptide antigen (TPA) is related to the non-epidermal
keratins 8,18 and 19 typical for simple and non-squamous
epithelia: re-evaluation of a human tumor marker. European
Molecular Biology Organization J. 3: 2707-2714.

WEINBERG,DM; ROSS,RK; MACK,TM; PAGANINI-HILL,A; HENDERSON,BE
(1983): Bladder cancer etiology. A different perspective.
Cancer 51: 675-680.

WEINSTEIN,RS; ALROY,J; FARROW,GM; et al (1979): Blood group
antigen delection in carcinoma in situ of the urinary
bladder. Cancer 43: 661-668.

WOLF,H; HOJGAARD,K (1983): Prognostic factors in local
surgical treatment of invasive bladder cancer, with special
reference to the presence of urothelial dysplasia. Cancer 51:
1710-1715.

WOOD,M; BONSER,GM (1979): Tumours of the urinary bladder. En:

Turusov,VS (Ed): Pathology of Tumours in Laboratory Animals, vol II. Tumours of the Mouse. IARC Scientific Publications N.23, IARC. Lyon, pp:301-313.

YUSPA,SH; HARRIS,CC (1982): Molecular and cellular basis of chemical carcinogenesis. En: Schottenfeld, D; Fraumeni,JF (Eds): Cancer Epidemiology and Prevention. Philadelphia, WB Saunders Company.

ZUBIRI,A; MATEO,P; ZUBIRI,L; PUERTOLAS,M; ESTEBAN,C (1982): Cancer incidence in Zaragoza, Spain, 1973-1977. En: Waterhouse,J; Muir,C; Shaumogaratuan,K; Powell,J (Eds): Cancer Incidence in Five Continents, Vol IV. IARC Scientific Publications N.42, Lyon, IARC.

ZUBIRI,A; ZUBIRI,L; MOREO,P; VERGARA,A (1985): Datos del resgitro de cáncer de Zaragoza (1980). Neoplasia 2:11-15.





(043)89

SOL

