

---

# FACTORES DE RIESGO EN PATOLOGIA MALIGNA DE VEJIGA

---

María Soledad Mayol, Helga Damaris Herkia, Renata Virginia Ghidini.  
Dr. Germán Arca

## Resumen:

El cáncer de vejiga es el sexto cáncer más común. Se diagnostican más de 50.000 casos de cáncer al año en la población norteamericana, y alrededor de 12.000 personas mueren anualmente a causa de esta enfermedad. En las últimas décadas hubo un aumento constante de la incidencia del mismo. El presente trabajo exhibirá una revisión bibliográfica, donde se consideraran diversos factores de riesgo que intervienen en la génesis del Cáncer de Vejiga descritos en la literatura y los métodos de screening actuales para el diagnóstico precoz del cáncer. El objetivo de la revisión es promover el conocimiento de estos factores para la aplicación en el primer nivel de atención de la salud y de esta manera modificar ciertos hábitos y tipos de alimentación para reducir la incidencia de esta patología.

**Palabras claves:** Cáncer de Vejiga, Factores de riesgo, diagnóstico precoz, screening.

## Abstract

Bladder cancer is the sixth most common cancer. More than 50,000 cases of cancer per year are diagnosed in the American population, and about 12,000 people die annually of this disease. In recent decades there has been a steady increase in the incidence of it.

This paper will display a literature review, which consider various risk factors involved in the genesis of bladder cancer described in the literature and current screening methods for early diagnosis of cancer. The aim of the review is to promote awareness of these factors for the application in the first level of health care and thereby change certain habits and feeding patterns to reduce the incidence of this disease.

**Key words:** Bladder cancer, risk factors, early diagnosis, screening.

## INTRODUCCION

Cerca de 2.5 millones de muertes por cáncer en todo el mundo podrían evitarse si las personas cambiaran su régimen de alimentación y ciertos hábitos.

Diversos factores son la causa de más de un tercio de las 7 millones de muertes anuales por cáncer que podrían impedirse. La prevención primaria en el estilo de vida y cambios en el medio ambiente sigue siendo la ruta principal para reducir la carga impuesta por el cáncer en el mundo.<sup>1</sup>

Una reducción planeada de exposición a factores conocidos de riesgo, tanto conductuales como ambientales, evitaría una proporción sustancial de muertes por cáncer. Sin embargo, poco esfuerzo se hace por promover los efectos salvadores de dichas acciones.

Reducir el consumo de tabaco y alcohol, e incrementar el de frutas y verduras son los factores más importantes.<sup>2</sup>

Los avances en el tratamiento del cáncer no han resultado tan efectivos como los empleados en combatir otras enfermedades crónicas y es por esto que la prevención juega un rol trascendental.

Cabe destacar que el cáncer de vejiga es el quinto tumor más frecuente en los países en vías de desarrollo. Las distintas tasas de incidencia del Cáncer de Vejiga (CAV) en diferentes países del mundo se creen que son debidas a la combinación de diferentes agentes tanto ambientales (dieta, factores ocupacionales, etc.) como genéticos.<sup>3</sup>

Por tanto, debido a los datos antes mencionados la siguiente monografía está dirigida a la identificación de los diversos factores de riesgo en el Ca. de vejiga y los métodos de screening para su diagnóstico oportuno y de esta manera promoverlos.

## MATERIALES Y METODOS

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica sobre el tema. La base de datos se obtuvo a través de artículos de Internet por medio de bases de datos médicas como MDConsult, LILACS, SciELO y la biblioteca Cochrane.

Así como también la búsqueda de artículos de revistas científicas referentes al tema como "BMC Urology" y "The Journal of Urology".

Para la búsqueda de artículos bibliográficos se utilizaron las siguientes palabras claves: Factores de riesgo en cáncer de vejiga, dieta y cáncer de vejiga, métodos de screening en cáncer de vejiga.

## DESARROLLO

El cáncer de vejiga es la segunda neoplasia urológica en frecuencia, es más común en el sexo masculino (3 veces más que en la mujer) y en la población blanca, con una incidencia pico que se sitúa entre los 60 y 70 años. Esto se relaciona en parte con los resultados obtenidos en un estudio hecho en el "Hospital Julio C. Perrando" por 4 años (entre 1997-2001) los cuales arrojaron que de 74 casos observados el 91% eran de sexo masculino, y la mayor frecuencia se dio en pacientes con una edad me-

dia de 60,9 años.<sup>1</sup> Además cabe destacar que las tasas de incidencia en general son mayores en los países occidentales<sup>4</sup> Este hecho pone de manifiesto la importancia de los factores ambientales en la genética<sup>5</sup>.

Las importantes diferencias en la incidencia de ciertos tipos de cáncer en diferentes países o regiones del mundo sugieren que algunos factores dietéticos pueden influir en el desarrollo del cáncer, bien jugando un papel activador o bien como inhibidor de la carcinogénesis<sup>4</sup>.

Entonces la etiología del cáncer de vejiga es multifactorial, por ello continuación se describen los agentes más estudiados en su génesis.

### Factores de riesgo

**Tabaco.** La cifra de muertes a causa de enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco puede duplicarse de aquí al año 2030 y alcanzar los 10 millones de muertes anuales, según la Fundación Pulmonar Mundial, organización que añade que la mayoría de fallecimientos ocurrirán en países en vías de desarrollo. Dentro de estas enfermedades encontramos al Ca de vejiga, ya que diversos estudios encontraron asociación entre este cáncer y el tabaco. Los fumadores de cigarrillos tienen estadísticamente un riesgo 2,5 veces mayor riesgo de cáncer de vejiga que los no fumadores<sup>7</sup>. Además se vio que fumar por largo tiempo en una intensidad leve era más deletéreo que fumar con mayor intensidad en un periodo corto de tiempo<sup>8</sup> y que el riesgo de cáncer de la vejiga puede ser mayor en mujeres que en hombres que fumaban comparables las cantidades de cigarrillos<sup>7</sup>.

**Alcohol** Existen datos convincentes de una relación entre el consumo de alcohol y el CAV. El riesgo fue mayor para los bebedores de alcohol que los no bebedores con una ODD= 1.43, aunque según algunos autores este riesgo sería de pequeña cuantía y no clínicamente significativo<sup>9,10</sup>.

**Lípidos.** En un estudio de casos y controles realizado en una región de Japón, Wakai y cols. Apreciaron que la ingesta de ácidos grasos saturados se asociaba a un descenso del riesgo de presentar CA Vejiga (OR = 0,5)<sup>10</sup>.

**Soja.** La soja o soya es una especie de la familia de las leguminosas cultivada por sus semillas, de alto contenido en aceite y proteína. Sun y cols. En un estudio de cohortes en Singapur realizado sobre 329.848 personas año observaron que los sujetos que ingerían altas dosis de soja presentaban un aumento del riesgo, de hasta 2,3 veces mayor de presentar Ca de vejiga. Estas observaciones fueron realizadas tras ajustar los datos por hábito de fumar y niveles socioeconómicos. Este estudio es el primero que relaciona la alta ingesta de soja y el

aumento del riesgo en el CAV<sup>12</sup>. Por otra parte esto contrasta con los resultados obtenidos por García y cols., los que realizaron un estudio multicéntrico de casos y controles para valorar el efecto de diferentes carotenoides y flavonoides sobre el Ca de Vejiga y no encontraron relación significativa entre estos compuestos y el riesgo de presentar dicho cáncer<sup>13</sup>.

### Factores protectores

**Carotenoides.** Los vegetales verde-amarillos contienen este compuesto el cual deriva de la familia de los terpenos y les otorga color.

En una revisión realizada por Moyad sobre hábitos dietéticos y CAV se observó que la dieta baja en calorías y alta en frutas, y especialmente en verduras protegía del Ca de vejiga<sup>14</sup>. Pero esto contrasta con un estudio realizado en Holanda el cual no demostró una asociación significativa entre la ingesta de carotenoides y el Ca de vejiga en una cohorte de 120.00 sujetos<sup>15</sup>.

**Vitamina E.** Esta vitamina liposoluble esencial para el organismo es un antioxidante que ayuda a proteger los ácidos grasos, la vitamina E tiene una potente actividad antioxidante, y también protege contra el cáncer estimulando funciones inmunitarias. Varios estudios han demostrado en papel protector de la vitamina E en el cáncer de vejiga<sup>16</sup> siendo la intensidad de este carácter protector catalogada por Zeegers como moderada<sup>10</sup>. Y este papel protector se ha demostrado tanto con vitamina E de la dieta normal de un sujeto como con la administración de suplementos de esta vitamina<sup>14</sup>.

Resultados de un trabajo realizado por el "Cáncer Prevention Study II" apoyan la hipótesis de que un aporte de vitamina E de larga duración puede reducir el riesgo de mortalidad por cáncer de vejiga. Los autores examinaron la asociación entre el uso de vitamina C, vitamina E y suplementos con la mortalidad por cáncer de vejiga entre 991.522 adultos en EE.UU. Los resultados fueron que el aporte de vitamina E por un tiempo > o = a 10 años se asocia con un riesgo reducido de mortalidad por cáncer de vejiga (RR = 0,60; IC 95%), pero el uso de corta duración no demostró reducir la mortalidad (RR = 1,04; IC: 95%).<sup>17</sup>

**Vitamina D.** Esta vitamina pertenece al grupo de las liposolubles, al igual que la vitamina E. Además interviene en la absorción del calcio y el fósforo en el intestino, y por tanto en el depósito de los mismos en huesos y dientes. Aparece en los alimentos lácteos, en la yema de huevo y en los aceites de hígado de pescado. Prácticamente no hay trabajos relacionando esta vitamina y el Ca de vejiga. No obstante Wakai y cols si relacionó la ingesta diaria de leche con una disminución en el Ca de Vejiga (OR de 1,02 a 0,52)<sup>11</sup>.

**Selenio.** El selenio es un oligoelemento antioxidante que previene las reacciones excesivas de oxidación, y su acción se relaciona con la actividad de la Vitamina E. Este mineral protege contra enfermedades cardiovasculares y estimula el sistema inmunológico, se encuentra en cereales, carne y pescados. Existe gran variabilidad en cuanto al consumo de selenio en la dieta porque su disponibilidad depende, en gran medida, de su concentración en el suelo. El selenio a diferentes dosis, tiene diferentes actividades anti carcinogénicas incluyendo protección antioxidante, freno del metabolismo carcinogénico, estimulación inmunitaria y apoptosis<sup>18</sup>.

Kellen y col. llevaron a cabo un estudio de casos y controles en 178 casos y 362 controles para evaluar la relación entre el riesgo de cáncer de vejiga y las concentraciones séricas de selenio, los resultados fueron que un aumento de 10 ug / L en la concentración sérica de selenio se asocia con una significativa disminución de riesgo de cáncer de vejiga (OR: 0,76). Entonces como conclusión podemos ver una asociación inversa entre la concentración sérica de selenio y el riesgo de cáncer de vejiga<sup>19</sup>. En tanto Moyad observó un papel protector del Selenio de la dieta pero no así con los suplementos que contienen este oligoelemento<sup>14</sup>.

**Fitoestrógenos.** Los fitoestrógenos son compuestos químicos no esteroideos, que se encuentran en los vegetales pero son similares a los estrógenos humanos, y con acción similar u opuesta

Muchos alimentos de origen vegetal, contienen importantes cantidades de estos elementos, y muchas plantas manifiestan cierto grado de actividad estrogénica. Los flavonoides se encuentran en importantes cantidades en muchas frutas, vegetales, cereales y vino<sup>20</sup>. Los fitoestrógenos tienen funciones muy diversas que podrían influir en su capacidad antitumoral<sup>21</sup>.

**Frutas.** Existen numerosos estudios que demuestran un efecto protector de la fruta fresca y los vegetales crudos frente a numerosos cánceres, incluyendo el de vejiga.

Varios trabajos han demostrado que los sujetos que incorporan a su dieta habitual frutas presentan un menor riesgo de sufrir CAV<sup>10, 11, 14, 20, 22</sup>.

**Ingesta de líquidos y CAV.** En cuanto a la ingesta total de líquidos y su asociación con el CAV no hay estudios rotundos que permitan llegar a una conclusión sobre su efecto protector. Así, para Zeegers, no hay una "posible" evidencia de esta relación<sup>10</sup>, Esto concuerda con Un nuevo estudio publicado en el "International Journal of Cáncer", en el 2008 el cual ha analizado el efecto de la frecuencia urinaria en el riesgo de cáncer de vejiga; sus conclusiones

muestran una asociación directa entre el número de veces que las personas se levantan por la noche para orinar y la protección contra el cáncer de vejiga, lo cual no tuvo relación con el consumo de tabaco o la cantidad de agua ingerida. Los resultados del análisis indican que aquellas personas que se levantaban por la noche al menos dos veces para orinar reducían en un 40-50% su riesgo de desarrollar cáncer de vejiga. Este efecto protector se encontró tanto en hombres como en mujeres<sup>23</sup>.

**Antiinflamatorios.** El consumo de antiinflamatorios, especialmente de ácido acetilsalicílico, podría reducir el riesgo de desarrollar cáncer de vejiga, según un estudio elaborado por investigadores de la Dartmouth Medical School, publicado en agosto del 2007 en "BMC Urology". El estudio demuestra que el uso de este fármaco centenario puede disminuir el peligro de desarrollar este tipo de cáncer, sobre todo tumores invasivos de alto grado, en los que la proteína supresora del tumor TP53 está alterada<sup>24</sup>.

El screening o cribado son una series de estudios que se utilizan con el fin de detectar algún tipo de enfermedad en un estadio temprano, esto es beneficioso ya que las enfermedades pueden ser más fáciles de tratar y de esta forma se puede evitar secuelas, disminuir la morbilidad y mortalidad además de ahorrar en gastos médicos. Las pruebas de cribado se realizan cuando el paciente no tiene síntomas específicos de alguna enfermedad que se sospecha o en poblaciones con alto riesgo de padecer una enfermedad específica en los cuales una detección precoz significaría un beneficio tangible. Si un resultado de la prueba de cribado es anormal, las siguientes pruebas a realizar son las de diagnóstico.

## **Métodos de Screening**

### Cistoscopia y citología

El uso de cistoscopias y citología urinaria es útil en la vigilancia y el manejo de los pacientes previamente tratados con cáncer de vejiga<sup>25</sup>. Pero este método resulta muy poco práctico en personas sin antecedentes debido a su costo y morbilidad haciéndolo poco útil para el cribado.

### Hematuria

Aunque la hematuria es el signo más común de presentación de cáncer de la vejiga, la mayoría de las personas con hematuria no tienen cáncer de vejiga. En la población general, la prevalencia de la hematuria macroscópica asintomática es de aproximadamente el 2,5%, mientras que la prevalencia de micro hematuria asintomática es de aproximadamente 13%<sup>26</sup>. Es por esto que estudios concluyeron que la hematuria como único ensayo no fue eficaz en el diagnóstico de cáncer de vejiga.

### Hematuria pruebas repetitivas

Se realizaron estudios en Madison, Wisconsin, y Leeds (Inglaterra) en poblaciones de mediana edad y ancianos utilizando tiras reactivas seriadas para la detección del cáncer de vejiga. Los resultados obtenidos fueron que más del 90% de la población con pruebas positivas no padecía de cáncer de vejiga,<sup>27</sup> El relativamente bajo valor predictivo positivo de las pruebas repetitivas hematuria (7,6% para el cáncer de la vejiga y el 11,6% de los tumores malignos)<sup>27, 28,29</sup> plantea dudas sobre la viabilidad de esta modalidad de selección.

### Citología

La precisión de la citología de orina en la detección de cáncer de vejiga se ha evaluado principalmente en pacientes con historia de cáncer de vejiga o como una prueba de rutina realizado en todos los pacientes que asisten a una clínica. En los estudios de pacientes con historia de cáncer de la vejiga, la citología urinaria fue eficaz en el diagnóstico en un 20% a 40% en tumores de grado I, en un 20% a 50% en los grado II, y 60% a 80% de grado III / TIS.<sup>30,31</sup> Aunque estos estudios no se han realizado en pacientes con hematuria, o historias de los tumores de vejiga recurrentes, una preocupación importante a efectos de screening es la falta de sensibilidad incluso en poblaciones altamente sospechosa de padecer ca. de vejiga, lo cual hacen que la citología de orina no sea un método de cribado adecuado.

### NMP22 en el Cáncer de vejiga

Las proteínas de la matriz nuclear (NMPs) forman parte de la estructura interna del núcleo y están asociadas con las funciones de replicación del DNA síntesis de RNA y unión a hormonas. Las NMPs solubles se pueden encontrar en altas concentraciones en pacientes con cáncer<sup>32</sup>.

Uno de los anticuerpos contra un determinante antigénico de la proteína del aparato mitótico nuclear (NuMa), es el anticuerpo anti NMP22, este puede emplearse para medir la cantidad de NMP22 que se encuentra en la orina (estabilizada) de pacientes con carcinoma de células transicionales del tracto urinario.

Su medición es útil para: 1) El diagnóstico de personas con síntomas o factores de riesgo de carcinoma de células transicionales del tracto urinario y 2) en el manejo de estos pacientes

después del tratamiento. Esta prueba no sustituye a la citología ni a la cistoscopia. Se pueden encontrar elevaciones de NMP22 en pacientes con carcinoma renal<sup>33</sup> y en pacientes con piuria.

El NMP-22 es un test útil en el diagnóstico del cáncer vesical; más sensible y menos específico que la citología, a la que se piensa que puede reemplazar en el protocolo de diagnóstico y seguimiento del cáncer vesical.<sup>34</sup>

Si bien no existe ningún método de screening idóneo para la detección precoz del cáncer de vejiga tampoco existe evidencia de que el diagnóstico precoz disminuya la morbilidad y mortalidad. La cistoscopia con toma de biopsia sigue siendo el método más sensible y específico seguido por la detección del anticuerpo anti NMP22, la citología y la medición de micro hematuria repetitivamente. El Grupo de Trabajo Canadiense de atención sanitaria preventiva no recomienda el cribado de rutina en personas asintomáticas.<sup>35</sup> Así como también "The American Academy of Family Physicians" tampoco lo recomienda.

### **CONCLUSION**

Después de haber ahondado en un abundante bibliografía acerca del tema podemos rescatar que existen múltiples factores de riesgo asociados al cáncer de vejiga que fueron o están siendo estudiados, los más importantes fueron el consumo de alcohol y tabaco, así mismo como factores protectores se destacaron al selenio y a la vitamina E todavía en estudios los cuales resultan muy prometedores si se incorporaran a la dieta habitual. Además la mayoría de estos factores son fácilmente modificables y en su mayoría baratos. Se espera con el presente trabajo hacer énfasis en la prevención primaria, para que los trabajadores de la salud la tengan presente en el día a día ya que en el caso del cáncer de vejiga es hasta el momento la mejor opción para disminuir la morbilidad y mortalidad dado que al evaluar los diferentes métodos de screening, se encontró que ninguno de los utilizados presentaban evidencia fehaciente de que disminuyan la morbimortalidad y en la mayoría de los casos eran desaconsejados por sus costos y poco beneficios que ofrecían.

---

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Messing EM. Tumores Uroteliales de la Vejiga. En: Campbell Walsh Urología. 9a ed. Buenos Aires. ed. Panamericana. 2008: 2407-2441.
2. Hereñu RC, Scorticati CH. Tumores del parénquima renal. En: Hereñu RC. Urología. 4a ed. Buenos Aires: ed. El Ateneo. 1989, 186-196.
3. Torres O, Jofre M, López F, Rodríguez H y col. Cáncer de Vejiga: Incidencia en Nuestro Servicio. Servicio de Urología Hospital Julio C. Perrando. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. Mayo 2002. 115: 8-9
4. Morrison AS. Advances in the etiology of urothelial cancer. Urol Clin North Am. 1984. 11: 557.
5. Waterhouse J, Muir C, Shanmugartanam K, y cols. Cancer Incidence in Five Continents. vol. 4. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 1982.
6. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. Eur. Urol. 1999. 35: 377-379

7. Castelao JE, Yuan JM, Skipper PL, y cols. Gender and Smoking-Related Bladder Cancer Risk. *Journal of the National Cancer Institute*, 2001. 93: 538-545.
8. Lubin JH, Virtamo J, Weinstein SJ, Albanes D. Cigarette smoking and cancer: intensity patterns in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study in Finnish men. *Am J Epidemiol*. 2008. 167:970-975.
9. Zeegers MPA, Volovics A, Dorant Elisabeth, y cols. Alcohol Consumption and Bladder Cancer Risk: Results from the Netherlands Cohort Study" *American Journal of Epidemiology*. 2001. 153:38-41.
10. Zeegers MPA, Kellen E, Buntinx F, y cols.: The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literatura review. *Word Journal of Urology*. 2004. 21:392.
11. Wakai K, Takashi M, Okamura K, y cols. Foods and nutrients in relation to bladder cancer risk: a case-control study in Aichi Prefecture, Central Japan. *Nutrition & Cancer*. 2000. 38:13.
12. Sun CL, Yuan JM, Arakawa K, y cols. Dietary soy and increased risk of bladder cancer: The Singapore Chinese Health Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2002. 11: 1674.
13. Garcia R, Gonzalez CA, Agudo A, y cols. High intake of specific carotenoids and flavonoids does not reduce the risk of bladder cancer. *Nutrition & Cancer*. 1999. 35:212
14. Moyad MA. Bladder cancer prevention. Part I: What do I tell my patients about lifestyle changes and dietary supplements? *Curr. Op. Urol*. 2003. 13: 363.
15. Zeegers MPA, Goldbohm RA, Van Der Brandt PA. Are retinol, vitamin C, vitamin E, folato and carotenoids intake associated with bladder cancer risk? Results from the Netherlands Cohort Study. *Br. J. Cancer*. 2001. 85: 977.
16. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, y cols.: Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. *American Journal of Epidemiology*. 2000. 152:1145
17. Jacobs EJ, Henion AK, Briggs PJ y cols. Vitamin C and vitamin E supplement use and bladder cancer mortality in a large cohort of US men and women. *Am J Epidemiol*. 2002. 156: 1002-1012.
18. Clark LC, Combs GF, Turnbull BW y cols. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomised controlled trial. *Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA*. 1996. 276:1957
19. Kellen E, Zeegers M, Buntinx F. Selenium is inversely associated with bladder cancer risk: a report from the Belgian case-control study on bladder cancer. *Int J Urol*. 2006. 13:1180-1184.
20. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr. Cancer*. 1992. 18: 1.
21. Birt D, Hendrich S, Wang W. Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids. *Pharmacology & Therapeutics*. 2001. 90: 157.
22. Yu Y, Hu J, Wang PP y cols. Risk factors for bladder cancer: a case-control study in northeast China. *Eur. J. of Cancer Prevention*. 1997. 6: 363.
23. Silverman DT, Alguacil J, Rothman N y cols. Does increased urination frequency protect against bladder cancer? *Int J Cancer* 2008. 123:1644-1648.
24. Kogevinas JFM, Zens MS, Schned A y cols. Analgesic and anti-inflammatory drug use and risk of bladder cancer: a population based case control study. *BMC Urology* 2007. 7:1471-2490.
25. Whelan P, Britton JP, Dowell AC. Three-year follow-up of bladder tumours found on screening. *Br J Urol* 1993. 72: 893-6.
26. Mohr DN, Offord KP, Owen RA y cols. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA*. 1986. 256: 224-9.
27. Messing EM, Young TB, Hunt VB y cols. The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: findings of a home screening study using urinary dipsticks. *J Urol*. 1987. 137: 919-22.
28. Messing EM, Young TB, Hunt VB y cols. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations. *Urology*. 1995. 45: 387-96.
29. Kiemeneij LA, Coebergh JW, Koper NP y cols. Bladder cancer incidence and survival in the south-eastern part of The Netherlands, 1975-1989. *Eur J Cancer*. 1994. 30: 1134-7.
30. Rife CC, Farrow GM, Utz DC. Urine cytology of transitional cell neoplasms. *Urol Clin North Am*. 1979. 6: 599-612.
31. Murphy WM, Rivera RI, Medina CA y cols. The bladder tumor antigen (BTA) test compared to voided urine cytology in the detection of bladder neoplasms. *J Urol* 1997. 158: 2102-6.
32. Miller TE, Beausang LA, Winchell LF, Lidgard GP. Detection of nuclear matrix proteins in serum from cancer patients. *Cancer Res* 1992. 52:422.
33. Ozer G, Altinel M, Kocak B, Yazicioglu A, Gonenc F. Value of urinary NMP-22 in patients with renal cell carcinoma. *Urology* 2002. 60:593-7.
34. Gutierrez B JL y cols. El NMP-22 en el diagnóstico del cáncer vesical. *Servicio de Urología y Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Actas Urol Esp*. 2000. 24: 715-720.
35. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Ottawa: Canada Communication Group; 1994.*