



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTÓNIO FRAGA MOURET"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**PREVALENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO POR  
INMUNOHISTOQUÍMICA EN PACIENTES SOMETIDOS A CISTECTOMÍA  
RADICAL POR CARCINOMA UROTELIAL VESICAL EN EL HE CMN LA RAZA**

**TESIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE  
**ESPECIALISTA EN UROLOGÍA**

PRESENTA:

ÁNGEL ARREOLA HERNÁNDEZ

ASESORES DE TESIS

DR. EDGAR BELTRÁN SUÁREZ

DR. FELIX SANTAELLA TORRES

CIUDAD DE MÉXICO 2023





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

Dr. Jesús Arenas Osuna  
Jefe de la división de educación en salud  
UMAE "Dr. Antonio Fraga Mouret"  
Centro Médico Nacional La Raza

---

Dr. Felix Santaella Torres  
Profesor titular del curso universitario en Urología  
Universidad nacional autónoma de México  
Jefe de servicio de Urología  
Centro Médico Nacional La Raza

---

Dr. Edgar Beltrán Suarez  
Profesor adjunto del curso universitario en Urología  
Médico adscrito al servicio de Urología  
Centro Médico Nacional La Raza

---

Dr. Ángel Arreola Hernández  
Médico residente de Urología

**No. De registro: R-2022-3501-028**

## Índice

Resumen.....	4
Abstract .....	5
Introducción.....	6
Material y métodos.....	12
Resultados.....	13
Discusión.....	24
Conclusiones.....	26
Referencias bibliográficas.....	28
Anexos.....	32

## Resumen

**Título:** Prevalencia del virus del papiloma humano por inmunohistoquímica en pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma urotelial vesical en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.

**Material y métodos:** Estudio transversal, retrospectivo y descriptivo, buscando la relación entre carcinoma urotelial vesical y la presencia de infección por virus del papiloma humano en pacientes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza “Antonio Fraga Mouret”, en el periodo comprendido entre enero de 2007 a diciembre de 2017. Fueron incluidos todos los pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma urotelial. Se recabaron la edad y género estado funcional (escala de ECOG), estadio clínico de la enfermedad, sobrevida y macadores de inmunohistoquímica para virus de papiloma humano. Análisis estadístico: Estadística Descriptiva **Resultados:** Se analizaron 60 pacientes. La presencia de VPH fue detectada en 28.33% de los casos a través de pruebas de inmunohistoquímica. La calidad de vida de los pacientes evaluada a través de ECOG observó el 70% de los pacientes con ECOG 0, 21.67% con ECOG 1 y el 8.33% de los casos ECOG 2. Histologicamente el 90% los tumores fue de alto grado y el 78.33% de ellos multifocales. El subtipo histológico más frecuente fue papilar 73.33%, con patrón sólido 10% y escamoso 8.33% de los casos. Durante el seguimiento se presentó recidiva tumoral en 31.67% y mortalidad de 33% con una sobrevida promedio de 1.75 años, con un rango que va desde 1 hasta 3 años.

**Conclusiones:** Se demostró una relación moderada entre el VPH y el cáncer de vejiga en los pacientes sometidos a cistectomía radical en HE CMN La Raza, siendo la prevalencia 28.33%, discretamente mayor a la reportada en otros estudios (20%).

**Palabras clave:** virus del papiloma humano, carcinoma urotelial, inmunohistoquímica, cistectomía.

## Abstract

**Title:** Prevalence of human papillomavirus by immunohistochemistry in patients undergoing radical cystectomy for bladder urothelial carcinoma at the Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.

**Methods:** Cross-sectional, retrospective and descriptive study, looking for the relationship between bladder urothelial carcinoma and the presence of human papillomavirus infection in patients of the Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza "Antonio Fraga Mouret" in the period from January 2007 to December 2017. All patients undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma were included. Demographic data (age and gender), functional status (ECOG scale), clinical stage of the disease, survival and immunohistochemical markers for human papillomavirus were collected.

**Results:** A total of 60 patients were analyzed. The presence of HPV was detected in 28.33% of cases through immunohistochemistry tests. The quality of life of the patients evaluated through ECOG observed 70% of patients with ECOG 0, 21.67% with ECOG 1 and 8.33% of cases ECOG 2. Histologically 90% of the tumors were high grade and 78.33% of them were multifocal. The most frequent histologic subtype was papillary 73.33%, with solid pattern 10% and squamous pattern 8.33% of the cases. During follow-up, tumor recurrence occurred in 31.67% of patients and mortality was 33% with an average survival of 1.75 years, ranging from 1 to 3 years.

**Conclusions:** A moderate relationship between HPV and bladder cancer was demonstrated in patients undergoing radical cystectomy at HE CMN La Raza, the prevalence being 28.33%, discretely higher than that reported in other studies (20%).

**Key words:** human papillomavirus, urothelial carcinoma, immunohistochemical, cystectomy.

## Introducción

El cáncer de vejiga es el tumor maligno más común relacionado con el sistema urinario y el noveno cáncer más común en todo el mundo. El carcinoma urotelial es el tipo histológico predominante en los Estados Unidos y Europa Occidental, donde representa aproximadamente el 90% de los cánceres de vejiga<sup>1</sup>.

El cáncer de vejiga es el noveno cáncer más común en el mundo, con 430.000 nuevos casos diagnosticados en 2012<sup>3</sup>. En Estados Unidos, aproximadamente 79.000 nuevos casos y 17.000 muertes ocurren cada año debido al cáncer de vejiga<sup>4</sup>. En Europa, había un estimado de 118.000 casos y 52.000 muertes en 2012<sup>5</sup>.

Los estudios de cáncer urotelial de vejiga han identificado varios factores de riesgo, los más importantes son el tabaquismo y diversas exposiciones ocupacionales. Muchos otros factores incluidos el virus de papiloma humano también han sido identificados y pueden desempeñar un papel etiológico en algunos casos de cáncer urotelial, aunque la interpretación de la evidencia es frecuentemente confundida por la exposición al consumo de tabaco<sup>2</sup>.

El cáncer de vejiga se identifica típicamente con una edad media al diagnóstico de 69 años en los hombres y 71 en mujeres<sup>6</sup>. La incidencia aumenta con la edad 142 a 296 casos por 100.000 en hombres de 65 a 69 años y desde 33 a 74 casos por 100.000 en mujeres en los mismos grupos de edad<sup>7</sup>.

Existen múltiples factores de riesgo:

El tabaquismo es el factor más importante que contribuye a la incidencia global de cáncer urotelial en los países occidentales<sup>8</sup>. Hay más de 60 carcinógenos conocidos y especies reactivas de oxígeno presentes, incluyendo 4-aminobifenilo (4-ABP), hidrocarburos aromáticos policíclicos, compuestos N-nitroso, y aldehídos insaturados<sup>9</sup>.

Exposición laboral a carcinógenos, se cree que estas exposiciones dan cuenta de aproximadamente 10 a 20 por ciento de los cánceres de vejiga<sup>10</sup>. Se incluyen los

trabajadores del metal, pintores, trabajadores de la industria del caucho, trabajadores del cuero, textil y trabajadores eléctricos, mineros, trabajadores del cemento, operadores de transporte, y los trabajos que implican fabricación de alfombras, pinturas, plásticos, y productos químicos industriales<sup>11</sup>.

Varios estudios epidemiológicos han investigado la posible relación entre la cloración del agua potable y el riesgo de cáncer de vejiga. Un meta-análisis que incluía seis casos y controles y dos estudios de cohortes con más de 6000 casos de cáncer de vejiga y 10.000 controles en total mostró que el consumo a largo plazo de agua potable clorada se asoció con un mayor riesgo de cáncer de vejiga en los hombres (odds ratio [OR] 1,4, 95% CI 1.1 a 1.9) y un aumento no significativo en las mujeres (OR 1,2, IC 95% 0,7-1,8)<sup>12</sup>.

Múltiples estudios epidemiológicos han establecido una relación entre altas concentraciones de arsénico en el agua y el posterior desarrollo de cáncer de vejiga<sup>13</sup>.

Las personas con infecciones recurrentes de la vejiga o crónicas y aquellos que tienen una fuente continua de inflamación vesical (por ejemplo, catéteres permanentes en el entorno de la lesión medular, cálculos en la vejiga, gonorrea, vejiga neurogénica) tienen un mayor riesgo de cáncer de vejiga (carcinoma de células escamosas) en comparación con la población general<sup>14</sup>.

Los cánceres uroteliales de la pelvis renal y el uréter se cree que es debido a los mismos factores etiológicos que el cáncer urotelial de la vejiga. Por lo tanto, no es sorprendente que los pacientes con cáncer urotelial del tracto urinario superior están en alto riesgo para el desarrollo posterior de cáncer urotelial de la vejiga urinaria<sup>15</sup>.

Varios estudios han demostrado un aumento del riesgo de cáncer de vejiga después de la radiación pélvica en cáncer rectal, cervical, de próstata, y cánceres testiculares<sup>16,17</sup>.

Los pacientes tratados con ciclofosfamida tienen un aumento de hasta nueve veces el riesgo de desarrollar cáncer de vejiga, con un período de latencia que es generalmente menor de 10 años<sup>18</sup>.

La fenacetina, un analgésico que se utilizó ampliamente hasta el tercer trimestre del siglo 20, se ha relacionado con un mayor riesgo de carcinoma urotelial, en particular de la pelvis renal <sup>19</sup>. A finales de 1980, se reconoció como un carcinógeno y se retiró de compuestos analgésicos en Estados Unidos y Europa, y en gran parte sustituido por el paracetamol , que no aumenta el riesgo de cáncer de vejiga<sup>20</sup>.

Las tiazolidindionas son agentes hipoglucémicos orales indicados en el tratamiento de la diabetes mellitus. Algunos de los primeros estudios informaron el uso a largo plazo parece estar asociada con un mayor riesgo de cáncer de vejiga. La asociación es controversial y diferentes informes han dado resultados conflictivos, con muchos estudios sujetos a sesgo de asignación<sup>2</sup>.

Otros factores se han postulado como factores de riesgo para el cáncer de vejiga. entre estos se encuentran la contaminación del aire <sup>21</sup>, edulcorantes artificiales<sup>22</sup>, el café, el té<sup>23</sup> y tintes para el cabello<sup>24</sup>.

Múltiples estudios epidemiológicos han examinado el papel de los factores genéticos como factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de vejiga. Un estudio de casos y controles en el MD Anderson Cancer Center analizó 713 pacientes con cáncer de vejiga y 658 controles, reportaron que los pacientes que habían fumado y que tenían una historia familiar positiva de cáncer de vejiga tenían un riesgo cinco veces mayor de desarrollar cáncer de vejiga <sup>25</sup>.

Un número de oncogenes y genes supresores de tumor pueden desempeñar un papel en la patogénesis de cáncer de vejiga. El gen supresor de tumores p53 expresa un factor de transcripción que regula el ciclo celular. Más de la mitad de los tumores de vejiga contiene una mutación en el gen Tp53 <sup>26</sup>. Las alteraciones del gen retinoblastoma (RB) se han asociado con la progresión del cáncer de vejiga <sup>27</sup>.

Múltiples estudios han sugerido que existe una relación entre el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer urotelial de vejiga<sup>28</sup>. Un meta análisis que incluyó datos de 52 estudios y 2855 casos de cáncer de vejiga encontró que la prevalencia de HPV fue del 17%. La mayoría de estos se asociaron con los serotipos de alto riesgo del HPV, especialmente HPV 16<sup>28</sup>.

### **Virus del papiloma humano**

La infección por VPH es extremadamente común; en Estados Unidos se estima aproximadamente 6.2 millones de infecciones nuevas al año, la mayoría son asintomáticas sin resultar en cambios epiteliales, por lo cual no son detectadas por examen físico o citologías<sup>29</sup>.

El pico de prevalencia se presenta entre los 20-24 años relacionándose con el inicio de vida sexual, mientras que el descenso subsecuente refleja la adquisición de inmunidad y el predominio de las relaciones monógamas<sup>29</sup>.

La información genética del VPH está en forma de una doble cadena de ADN circular envuelta en una cubierta capsida, su genoma consta de 8000 pb aproximadamente. Toda la información codificante del virus se encuentra en una sola hebra, la cual la constituyen nueve marcos de lectura abierta, dos de ellos L1 y L2, (del inglés late) contiene aproximadamente 2500 pb y codifican para las proteínas de la estructura viral <sup>29</sup>. Otros siete marcos de lectura abierta, llamados early, de aproximadamente 4500 pb están implicados en el control y reproducción viral y la manifestación del potencial patógeno<sup>29</sup>. Las 1000 pb restantes están dentro de una región llamada LCR (Long Control Region), la cual está localizada en contigüidad de los genes E6 y E7, esta contiene el origen viral de la replicación y los elementos de control para la transcripción y la replicación, la transcripción ocurre en una sola dirección<sup>29</sup>. La transcripción y la replicación están ligadas al estado de diferenciación de la célula infectada<sup>29</sup>. El resultado de los eventos infecciosos depende principalmente de tres factores: 1) La multiplicidad de la infección, 2) la interacción con carcinógenos químicos o físicos, 3) la respuesta inmune<sup>29</sup>.

La proteína E2 funciona como represor de E6 y E7 debido a su localización cercana a la región de control; por el contrario, la falta de expresión de E2 se relaciona con la expresión de E6 y E7 y su integración al genoma de la célula<sup>30</sup>. Para integrarse al ADN de la Célula Hospedera, debe ocurrir un rompimiento en el genoma viral. Esta separación no ocurre al azar, muchos rompimientos son encontrados en la región E1/E2 del virus. El resultado de este rompimiento aparece como una pérdida de la función de esos dos genes y una desregulación de los genes E6/E7, resultando en la transformación celular<sup>30</sup>. Tras unirse a proteínas para inactivar a los genes supresores tumorales (genes p53, Rb y pRb lo que lleva a un crecimiento descontrolado<sup>31,32</sup>. De esta manera el VPH juega un rol importante en la oncogénesis<sup>32</sup>.

### **VPH y carcinoma urotelial**

En los informes más actualizados no hay datos concretos sobre el rol que juega del VPH en el carcinoma vesical, los porcentajes de casos positivos reportados oscilan entre 0 y 80%, esto significa que el papel del VPH en la carcinogénesis de la vejiga es controvertido<sup>33</sup>. Los estudios moleculares sugieren que las oncoproteínas E6 y E7 relacionadas con el VPH juegan un papel en el carcinogénesis de la vejiga a través de la inactivación y/o degradación de p53 y pRb supresor de genes asociados a proteínas<sup>34</sup>.

La vejiga urinaria en ambos sexos es un sitio de infección común del tracto genital para el VPH, mismo que está asociado con el desarrollo de una variedad de lesiones proliferativas incluyendo: papiloma, neoplasia intraepitelial y cáncer invasivo. El VPH es la principal causa infecciosa de los cánceres humanos, la infección del VPH en la vejiga es particular importancia médica. El VPH puede estar implicado en la etiología de cáncer de vejiga ya que en conjunto con alteraciones de p53 trabajan en sinergia para acelerar el proceso carcinógeno<sup>33</sup>.

En un meta-análisis publicado en 2005 por el servicio de urología del Hospital Universitario San Cecilio y la Universidad de Granada en España, determino el grado de asociación entre el cáncer de vejiga y la infección por el virus del papiloma humano. Los resultados se presentan separando las publicaciones en 2

clases, de acuerdo a las diferencias de enfoque, incluyendo: 1) los que utilizan estudios basados en el ADN y 2) los que no se basan en pruebas de ADN. La estimación conjunta de la prevalencia de infección fue del 32,4%, sin sesgo significativo en la publicación<sup>35</sup>. Antes de julio de 2005, 44 estudios habían analizado la relación entre el VPH y el cáncer de vejiga. Los métodos utilizados no eran todos iguales, aunque la mayoría de los investigadores utilizaron PCR. La mayoría de estos estudios revelaron VPH, aunque en grados considerablemente diferentes. Esto mostró una relación moderada entre el VPH y el cáncer de vejiga<sup>35</sup>.

Un segundo meta-análisis publicado por la universidad de Oxford en 2011, un total de 52 publicaciones fueron incluidos en dicho estudio. Veintiocho países y / o áreas de 4 continentes presentaron sus datos sobre el VPH en casos de cáncer de vejiga. Hubo 2855 casos de cáncer de vejiga en total, y la mayoría de ellos procedían de Europa (42,21%) y Asia (24,55%). La prevalencia global de VPH fue de 16,88% (95% intervalo de confianza). Los 5 tipos de VPH más comunes identificados, en orden decreciente de prevalencia, fueron: HPV-16 (10,81%), HPV-18 (5,91%), HPV-33 (2,61%), HPV-6 (2,06%), y HPV-31(1.85%)<sup>36</sup>.

En general, hubo un aumento del riesgo de cáncer de vejiga asociado con la infección por VPH, que fue consistente con los resultados del metanálisis anterior. Por otra parte, este estudio también mostró un mayor riesgo en los pacientes con tipos de VPH de alto riesgo, especialmente el VPH-16. El hecho de que el VPH-16 fue el tipo de VPH más prevalente detectado en tejidos de cáncer de vejiga mostraron que el VPH-16 tenía la carcinogenicidad más fuerte en los tejidos de la vejiga. Aunque los tipos de VPH de bajo riesgo también podrían ser detectados en los tejidos de la vejiga, esto parece menos relacionados con la carcinogénesis de la vejiga<sup>36</sup>.

Para llegar a una conclusión más definitiva se requeriría el acceso a estudios que incluyan un número suficiente de casos y muestras. Todo esto exige más investigación sobre la relación entre el VPH y el cáncer de vejiga a través de estudios patológicos de la enfermedad<sup>35</sup>

## Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo y descriptivo, con la finalidad de buscar la relación entre carcinoma urotelial vesical y la presencia de infección por virus del papiloma humano en pacientes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza “Antonio Fraga Mouret”, en el periodo comprendido entre enero de 2007 a diciembre de 2017. Fueron incluidos todos los pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma urotelial. Fueron eliminados aquellos pacientes en los cuales las muestras de patología (laminillas y bloques de parafina) no pudieron encontrarse o incompletos; y aquellos pacientes con expediente clínico incompleto.

Se recabaron datos demográfico (edad y género), estado funcional (escala de ECOG), estadio clínico de la enfermedad, sobrevida y marcadores de inmunohistoquímica para virus de papiloma humano.

Análisis estadístico: el procedimiento de análisis tuvo una fase descriptiva univariada, se realizó con estadística básica utilizando medidas de tendencia central (media, mediana, moda) para variables como edad y tamaño del tumor, expresando en porcentajes la frecuencia de la enfermedad, así como la recurrencia clínica.

Se realizó un análisis bivariado utilizando las variables de interés y las explicativas: la asociación entre el marcador de inmunohistoquímica y las características clínico-patológicas (tamaño del tumor, infiltración vascular, grado, tipo histológico y estadio) se estimó a través de ji cuadrada ( $X^2$ ) a un nivel de significancia del 5%. Se utilizó la tasa de supervivencia utilizando el método de kaplan meier y el test log-rank. El modelo de regresión de Cox, se utilizaró para probar la independencia estadística y la importancia del marcador de inmunohistoquímica en la supervivencia o para predecir el riesgo de muerte. Se utilizaró una computadora con el programa STATA SE12.

## Resultados

La población en estudio estuvo constituida por 60 pacientes, predominando el sexo masculino con 50 pacientes (83.3%), tratándose en su totalidad de adultos, observándose un rango de edad que abarca desde los 40 a los 86 años, con un promedio de 67 años.

Por lo que respecta a la calidad de vida de los pacientes, evaluada a través de la clasificación Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), se observó que el 70% de los pacientes incluidos en el estudio se encuentran asintomáticos (ECOG 0) seguido en frecuencia con un 21.67% de pacientes que si bien presentan sintomatología, esta les permite realizar sus actividades de manera normal (ECOG 1) y aquellos pacientes que cuentan con síntomas que condicionan estar en cama menos del 50% del día se observó en el 8.33% de los casos (ECOG 2). En el presente estudio no se observó ninguna paciente con valores de 3, 4 o 5 en la escala ECOG. La información detallada acerca de los resultados de la escala ECOG de los pacientes del estudio se resumen en el cuadro 1.

<i><b>Puntaje en escala ECOG</b></i>	<i><b>Número de pacientes</b></i>	<i><b>Porcentaje (%)</b></i>
<b>0</b>	42	70
<b>1</b>	13	21.67
<b>2</b>	5	8.33
<b>3</b>	0	0
<b>4</b>	0	0
<b>5</b>	0	0
<b>Total</b>	60	100

**Cuadro 1)** Distribución de frecuencia según escala ECOG, pacientes del protocolo prevalencia de Virus del Papiloma Humano en pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma urotelial vesical, CMN "La Raza" México, 2007 a 2017

Al realizar la estadificación TNM, se observó que, en el apartado de tumor primario, 25% de los pacientes presentaron un tumor diseminado a próstata, vesículas seminales o bien a útero y vagina, 21.67% de los pacientes presentaban invasión

profunda a tejido muscular de la vejiga, en tanto que 18.32% presentaban afectación perivesical distinguible por técnicas de imagen y 16.67% invasión superficial al tejido muscular. Los resultados de la estatificación de tumor primario se resumen en el cuadro 2.

<b>Clasificación Tumor primario</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
pT1	7	11.67
pT2a	10	16.67
pT2b	13	21.67
pT3a	11	18.32
pT3b	3	5
pT4a	15	25
pTis	1	1.67
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

**Cuadro 2)** Distribución de frecuencia según escala TNM, pacientes del protocolo prevalencia de Virus del Papiloma Humano en pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma urotelial vesical, CMN "La Raza" México, 2007 a 2017

Por lo que respecta a la presencia de afectación de ganglios linfáticos regionales, cerca de la mitad de los pacientes (46.67%) no presentaban afectación de los mismos en tanto que en 23.33% de los casos se observó diseminación a más de un ganglio linfático. La distribución completa de la estatificación de ganglios TNM se observa en el cuadro 3.

<b>Ganglios linfáticos regionales</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>N0</b>	35	46.67
<b>N1</b>	9	15
<b>N2</b>	16	23.33
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

**Cuadro 3)** Distribución de frecuencia según escala TNM, N (Ganglios linfáticos regionales) pacientes del protocolo prevalencia de Virus del Papiloma Humano en pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma urotelial vesical, CMN "La Raza" México, 2007 a 2017

Finalmente, sólo en 2 casos (3.33%) se identificaron metástasis, información que se desglosa en el cuadro 4.

<b>Metástasis</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>M0</b>	58	96.67
<b>M1</b>	2	3.33
<b>Total</b>	60	100

**Cuadro 4)** Distribución de frecuencia según escala TNM, M ( metástasis ) pacientes del protocolo prevalencia de Virus del Papiloma Humano en pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma urotelial vesical, CMN "La Raza" México, 2007 a 2017

Desde el punto de vista del grado histológico de los tumores, el 90% de los mismos correspondieron a tumores de alto grado (cuadro 5).

<b>Grado Histológico</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Alto</b>	54	90
<b>Bajo</b>	6	10
<b>Total</b>	60	100

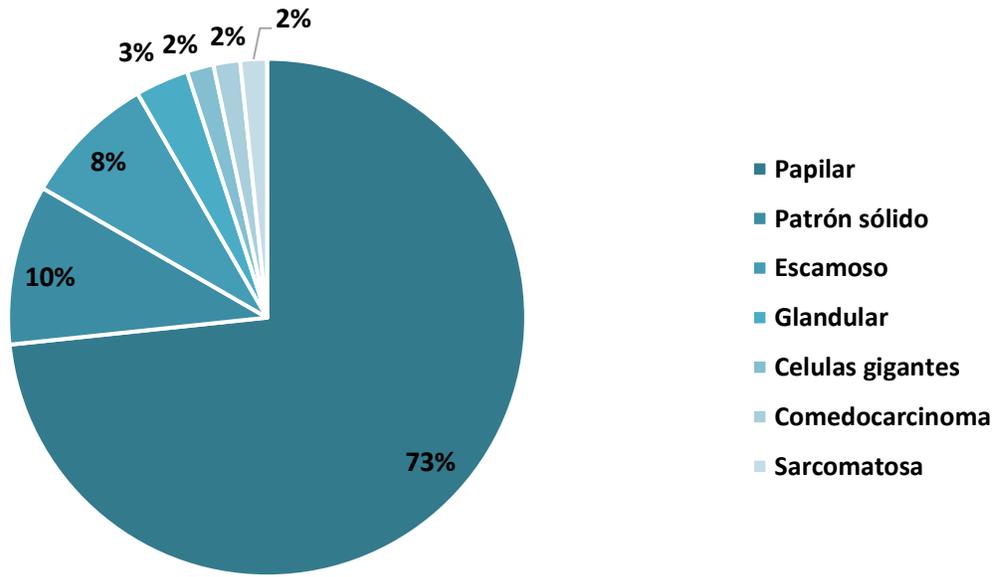
**Cuadro 5)** Distribución de frecuencia según escala grado histológico, tumores de pacientes del protocolo prevalencia de Virus del Papiloma Humano en pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma urotelial vesical, CMN "La Raza" México, 2007 a 2017

Los subtipos histológicos más frecuentemente identificados entre los pacientes del presente estudio fueron los papilares, con un 73.33% de los casos, seguidos de aquellos con patrón sólido, con un 10% de los casos y el subtipo escamoso con un 8.33% de los casos; la información completa de subtipos histológicos se resume en el cuadro 6 y en la gráfica 1.

<b>Subtipo Histológico</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Papilar</b>	44	73.33
<b>Patrón sólido</b>	6	10
<b>Escamoso</b>	5	8.33
<b>Glandular</b>	2	3.33
<b>Células gigantes</b>	1	1.67
<b>Comedocarcinoma</b>	1	1.67
<b>Sarcomatosa</b>	1	1.67
<b>Total</b>	60	100

**Cuadro 6)** Distribución de frecuencia según subtipo histológico, tumores de pacientes del protocolo prevalencia de Virus del Papiloma Humano en pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma urotelial vesical, CMN "La Raza" México, 2007 a 2017

**Gráfica 1)** Distribución de frecuencia según subtipo histológico, tumores de pacientes del protocolo prevalencia de Virus del Papiloma Humano en pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma urotelial vesical, CMN "La Raza" México, 2007 a 2017



Dentro del análisis de las características de los tumores resecados a los pacientes que incluyó el presente estudio, se identificó que la mayoría de ellos (78.33%) presentaban tumores multifocales. (cuadro 7)

<i>Focalización</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
<b>Focalizado</b>	13	21.67
<b>Multifocal</b>	47	78.33
<b>Total</b>	60	100

**Cuadro 7)** Distribución de frecuencia según focalización, tumores de pacientes del protocolo prevalencia de Virus del Papiloma Humano en pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma urotelial vesical, CMN "La Raza" México, 2007 a 2017

La presencia de VPH fue detectada en 28.33% de los casos a través de pruebas de inmunohistoquímica, en tanto que con la técnica de inmunohistoquímica P16, dicha prevalencia fue de 51.67%, dichas distribuciones se pueden observar en los cuadros 8 y 9 y en la gráfica 2.

Cabe señalar que el resultado positivo bajo ambas técnicas se observó sólo en 28.33% de los casos, en tanto que el resultado negativo por ambas técnicas se observó en el 48.33% de los casos, para un acuerdo global del 76.67%, siendo el resto de las clasificaciones discordantes se calculó un índice de kappa para evaluar el acuerdo interobservador, obteniéndose un valor de kappa de 0.54 ( $p < 0.0001$ ) lo cual indica que existe una moderada concordancia entre ambos tipos de técnicas.

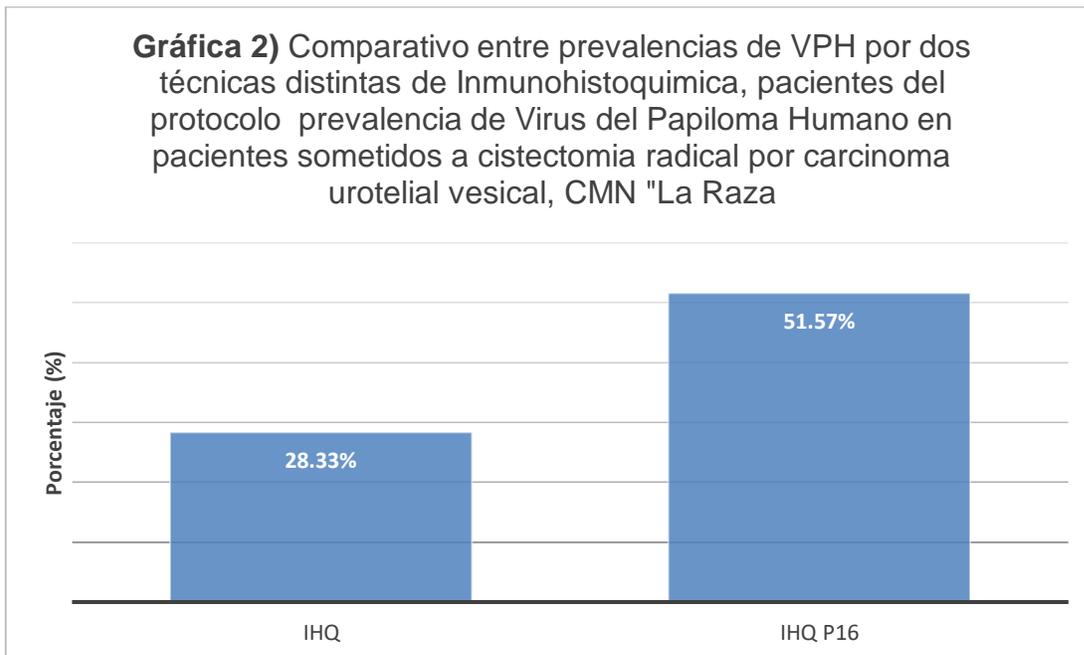
<b>Positivo a VPH por IHQ</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Negativo</b>	43	71.67
<b>Positivo</b>	17	28.33
<b>Total</b>	60	100

**Cuadro 8)** Prevalencia de VPH detectado por inmunohistoquímica, pacientes del protocolo prevalencia de Virus del Papiloma Humano en pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma urotelial vesical, CMN "La Raza" México, 2007 a 2017

<b>Positivo a VPH por IHQ P16</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Negativo</b>	29	48.33
<b>Positivo</b>	31	51.67
<b>Total</b>	60	100

**Cuadro 9)** Prevalencia de VPH detectado por inmunohistoquímica P16, pacientes del protocolo prevalencia de Virus del Papiloma Humano en pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma urotelial vesical, CMN "La Raza" México, 2007 a 2017

**Gráfica 2)** Comparativo entre prevalencias de VPH por dos técnicas distintas de Inmunohistoquímica, pacientes del protocolo prevalencia de Virus del Papiloma Humano en pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma urotelial vesical, CMN "La Raza"



Cabe señalar que posterior al abordaje quirúrgico, se presentó recidiva en un 31.67% de los pacientes de este estudio, como se puede observar en el cuadro 10.

<i>Recidiva</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
<b>NO</b>	41	68.33
<b>SI</b>	19	31.67
<b>Total</b>	60	100

**Cuadro 10)** Distribución de frecuencia según presencia de recidivas, pacientes del protocolo prevalencia de Virus del Papiloma Humano en pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma urotelial vesical, CMN "La Raza" México, 2007 a 2017

Refiriéndonos a la mortalidad, un 33% de los pacientes falleció durante el protocolo de seguimineto, posterior al tratamineto quirurgico (cuadro 11); con una sobrevida promedio de 1.75 años, con un rango que va desde 1 hasta 3 años.

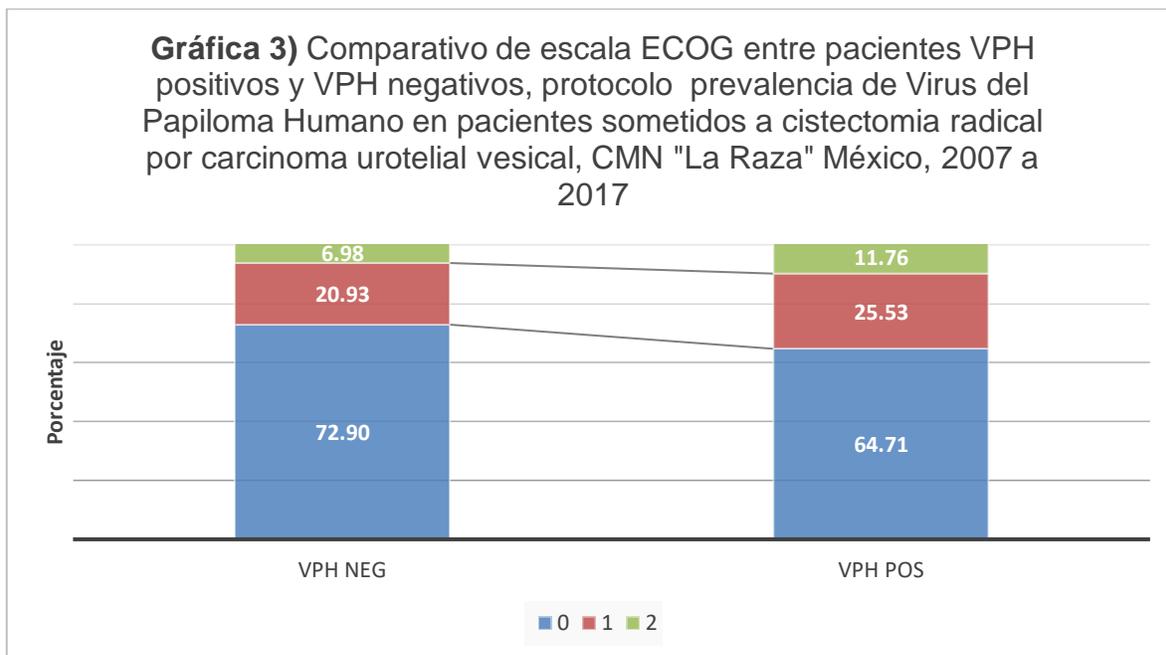
<i>Defunción</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
<b>NO</b>	40	66.67
<b>SI</b>	20	33.33
<b>Total</b>	60	100

**Cuadro 11)** Distribución de frecuencia de defunción, pacientes del protocolo prevalencia de Virus del Papiloma Humano en pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma urotelial vesical, CMN "La Raza" México, 2007 a 2017

Análisis bivariado:

Con el fin de identificar la asociación entre un resultado positivo a VPH y las variables clasificación ECOG se realizó un análisis de Chi cuadrada, donde si bien

se observó una ligera variación respecto a los porcentajes de presentación, estos no presentaron un nivel de significancia estadística, al presentar un valor  $\chi^2$  de 0.46  $p = 0.79$  (gráfica 3)



Este mismo patrón de variaciones que no alcanzaron la significancia estadística se observó para la clasificación TNM, cuyos resultados se resumen en el cuadro 12.

<i>Esca</i>	<i>Valor Chi cuadrada</i>	<i>Valor de p</i>
<b>T</b>	7.84	0.24
<b>N</b>	7.84	0.09
<b>M</b>	0.47	0.48

**Cuadro 12)** Resumen de cálculo de Chi cuadrada para la distribución de TNM entre pacientes con resultado positivo a VPH y quienes no tuvieron resultado positivo, pacientes del protocolo prevalencia de Virus del Papiloma Humano en pacientes sometidos a cistectomía radical por carcinoma urotelial vesical, CMN "La Raza" México, 2007 a 2017

Con el fin de identificar si existe alguna asociación entre el presentar un resultado positivo a VPH por inmunohistoquímica con algunas características de los tumores resecados y su evolución clínica, se calcularon razones de momios para medir la fuerza de asociación con las variables de multifocalidad, grado histológico alto, recidiva y muerte.

La razón de momios obtenida para la asociación entre positividad para VPH y presentar un tumor multifocal fue de 0.86 ( $p=0.82$ ), lo cual indica que la probabilidad de presentar un tumor multifocal fue menor entre aquellos pacientes que tuvieron un resultado positivo a VPH, comparado con aquellos pacientes que tuvieron un resultado negativo, de igual manera se observó que los pacientes con resultados positivos a VPH por inmunohistoquímica presentaron menor riesgo de presentar un tumor de alto grado, al tener una razón de momios de 0.76 ( $p= 0.77$ ) sin embargo, en ambas variables dicha asociación pudo ser debida al azar, toda vez que no alcanzaron la significancia estadística.

Por lo que respecta a la evolución clínica de los pacientes en relación a un resultado positivo por inmunohistoquímica a VPH, se observó que la asociación entre dicho resultado y la recidiva presentó una razón de momios de 1.8 (0.31) , en tanto que para defunción se observó una razón de momios de 1.61 ( $p= 0.41$ ) lo cual indica que aquellos pacientes en los cuales se identificó la presencia del VPH, tuvieron un riesgo mayor de presentar recidivas o fallecer, sin embargo, ambas asociaciones no alcanzaron tampoco el nivel de significancia estadística, por lo cual, los resultados podrían ser debidos al azar.

Cabe la posibilidad de que los resultados obtenidos en el presente estudio, y que no se hayan alcanzado los indicadores de significancia estadística estén ligados al relativamente pequeño tamaño de muestra que se tuvo; probablemente en una población de estudio con las mismas proporciones respecto a la distribución de variables, pero mayor número, los resultados habrían mostrado valores de  $p$  menor a 0.05. El resumen del cálculo de las medidas de asociación para resultado positivo a inmunohistoquímica se observa en el cuadro 13.

Variable	Razón de Momios	IC 95%	p
<b>Multifocal</b>	0.86	(0.19-4.51)	0.82
<b>Alto grado</b>	0.76	(0.09-9.38)	0.77
<b>Recidiva</b>	1.8	(0.46-6.37)	0.31
<b>Defunción</b>	1.61	(0.41- 5.95)	0.41

**Cuadro 13)** Medidas de asociación para positividad por Inmunohistoquímica a VPH

Al realizar los mismos cruces de información con el objetivo de identificar si existe una asociación entre un resultado positivo a inmunohistoquímica P16 con las variables previamente descritas, se observó que, en las cuatro variables evaluadas, aquellos pacientes con un resultado positivo por inmunohistoquímica P16, presentaron menor probabilidad de tener un tumor multifocal (R.M. 0.59  $p=0.42$ ) de presentar un alto grado histológico (R.M. 0.5  $p=0.43$ ), presentar recidivas (R.M. 0.77  $p=0.65$ ) y fallecer (R.M. 0.66  $p=0.46$ ) sin embargo, ninguna de las asociaciones presentó significancia estadística, por lo que los resultados pueden ser debidos al azar o bien estar sesgados por otras interacciones no analizadas en el presente estudio; de conservarse proporciones similares con una población más grande es posible que dichas asociaciones fuesen significativas, sin embargo, no es posible asegurarlo en este estudio. El resumen de las medidas de asociación previamente descritas puede consultarse en el cuadro 14.

Variable	Razón de Momios	IC 95%	p
<b>Multifocal</b>	0.59	(0.13-2.46)	0.42
<b>Alto grado</b>	0.5	(0.42-3.87)	0.43
<b>Recidiva</b>	0.77	(0.22-2.64)	0.65
<b>Defunción</b>	0.66	(0.19-2.24)	0.46

**Cuadro 14)** Medidas de asociación para positividad por Inmunohistoquímica P16 a VPH

De igual manera, dentro del grupo de pacientes que fallecieron, se realizó la comparación de sobrevida en años entre aquellos pacientes que tuvieron un resultado positivo por inmunohistoquímica a VPH y quienes no presentaron dicha característica; se identificó que, de las 20 defunciones, 7 presentaban un resultado positivo a VPH, contra 13 que no lo tuvieron. La sobrevida promedio entre los 7 pacientes positivos a VPH fue de 1.57 años, en tanto que los pacientes negativos tuvieron una sobrevida promedio de 1.8 años, sin embargo, al realizar una prueba t de student para comparar ambos promedios, la diferencia observada no es estadísticamente significativa.

Al realizar el mismo análisis, tomando en cuenta a los 9 pacientes que tuvieron una inmunohistoquímica P16 se observó que la sobrevida promedio en este grupo fue de 1.6 años, en tanto que en los pacientes que no tuvieron positividad en esta prueba la sobrevida fue de 1.81 años, sin que, de nuevo, se presentara una diferencia estadísticamente significativa.

## Discusión

En la mayoría de los estudios publicados y en el presente estudio, se utilizó tejido incluido en parafina para determinar el estado de infección por VPH. La sensibilidad de la detección del VPH varió principalmente a partir de las diferencias en la eficiencia entre los diferentes métodos de detección del VPH, especialmente cuando se utilizan muestras de tejido incluidas en parafina. Por lo tanto, la variación observada en la prevalencia del VPH entre las muestras sometidas a inmunohistoquímica y PCR fue comprensible.

Se sabe que la baja tasa de detección del ADN del VPH ocurre con tejido incluido en parafina y particularmente cuando se adoptó la amplificación por PCR de fragmentos largos de ADN. Un método de PCR de tipo específico para la detección del VPH en los tejidos de la vejiga podría ser más útil.

El presente estudio cumplió su objetivo en identificar la prevalencia de VPH entre la población intervenida de cistectomía radical por carcinoma urotelial vesical en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional la Raza; de hecho, la prevalencia observada es mayor a lo esperado (20%), independientemente de la técnica de laboratorio empleada para identificar la presencia del Virus del Papiloma Humano; utilizando la inmunohistoquímica se observa una prevalencia del 28.33%, en tanto que en el caso de la inmunohistoquímica P16, esta prevalencia se incrementa al 51.67%. Cabe señalar que la concordancia entre ambos estudios de manera global fue del 76%, con una kappa de 5.4, lo cual indica una moderada concordancia entre ambas técnicas.

Se sabe que existe un mayor riesgo en los pacientes con tipos de VPH de alto riesgo, específicamente VPH-16. El hecho de que el VPH-16 fuera el tipo de VPH más prevalente detectado en los tejidos del cáncer de vejiga demostró que el VPH-16 tiene la carcinogenicidad más fuerte en los tejidos de la vejiga. Aunque los tipos de VPH de bajo riesgo también podrían detectarse en los tejidos de la vejiga, esto parece menos relacionado con la carcinogénesis de la vejiga.

La mayoría de los cánceres de vejiga ocurren en hombres. Debido a que pocos estudios presentaron datos de prevalencia del VPH en casos de cáncer de vejiga estratificados por sexo, resultó difícil estimar las diferencias sexuales en la prevalencia del VPH y el riesgo de cáncer de vejiga. Es necesaria una investigación adicional que se centre más en el efecto de las diferencias sexuales.

Es importante señalar que algunas bibliografías señalan al PCR como estándar de oro para la identificación de VPH, sin embargo, en esta ocasión no se contó con dicha herramienta, por lo que no es posible identificar la sensibilidad y especificidad de ambas pruebas en comparación con el PCR, lo cual permitiría también identificar los valores predictivos positivos y negativos de las pruebas de inmunohistoquímica entre los pacientes atendidos en nuestra unidad hospitalaria.

En la población en estudio no fue posible identificar diferencias estadísticamente significativas en la clasificación ECOG, grados histológicos, estadificación TNM, presencia de recidivas y muerte, así como tiempo de supervivencia, sin embargo, mucho de ello puede ser debido a que la muestra es relativamente pequeña, lo cual está ligado a que el carcinoma urotelial vesical no es una patología altamente incidente en nuestra población; quizás estudios multicéntricos con tamaños de muestra más grandes permitirían conocer a mejor detalle la posible asociación entre la infección por VPH y la presencia de este cáncer, siempre que se estandaricen los procesos para el identificar al virus y se emplee el mismo método en todos los hospitales participantes. De hecho, el poder hacer la identificación de VPH por pruebas de biología molecular podría funcionar como una manera de estandarizar el proceso.

Aunque se han publicado varios metanálisis sobre la correlación entre la infección por VPH y el riesgo de cáncer de vejiga, los resultados aún no son contundentes debido a las relativamente pocas publicaciones analizadas y a los pequeños tamaños de muestra utilizados.

## **Conclusión**

Se demostró una relación moderada entre el VPH y el cáncer de vejiga en los pacientes sometidos a cistectomía radical en HE CMN La Raza, siendo la prevalencia (28.33%) discretamente mayor a la reportada en otros estudios (20%). Esto exige una investigación más amplia sobre la relación entre el VPH y el cáncer de vejiga. Para llegar a una conclusión más definitiva se requerirá el acceso a estudios que incluyan un número suficiente de casos y una técnica microbiológica estandarizada para la detección de VPH.

## **Glosario**

VPH: Virus del Papiloma Humano.

P53: Proteína supresora 53.

Rb: Gen supresor tumoral localizado en el locus Retinoblastoma.

CaUr: Carcinoma urotelial.

DNA: Acido desoxirribonucleico.

pb: Pares de bases. (Unidad de medida del ADN del virus del papiloma humano).

LCR: Long Control Region.

pTNM: Pathological tumor-node-metastasis.

IHQ: Inmunoistoquimica.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

ECOG: Scale of Performance Status, *Eastern Cooperative Oncology Group*.

## Referencias bibliográficas.

1. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009; 27:289.
2. Daneshmand S, Raghavan D, Ross ME. Epidemiology and risk factors of urothelial (transitional cell) carcinoma of the bladder. updated: May, 2017.
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:7.
5. Marcos-Gragera R, Mallone S, Kiemeny LA, et al. Urinary tract cancer survival in Europe 1999-2007: Results of the population-based study EURO CARE-5. *Eur J Cancer* 2015.
6. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10.
7. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277.
8. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011; 306:737.
9. Hecht SS. Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391:603.
10. Jung I, Messing E. Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression. *Cancer Control* 2000; 7:325.
11. Gaertner RR, Trpeski L, Johnson KC, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. A case-control study of occupational risk factors for bladder cancer in Canada. *Cancer Causes Control* 2004; 15:1007.

12. Villanueva CM, Fernández F, Malats N, et al. Meta-analysis of studies on individual consumption of chlorinated drinking water and bladder cancer. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57:166.
13. Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, et al. Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:920.
14. Bejany DE, Lockhart JL, Rhamy RK. Malignant vesical tumors following spinal cord injury. *J Urol* 1987; 138:1390.
15. Raman JD, Sosa RE, Vaughan ED Jr, Scherr DS. Pathologic features of bladder tumors after nephroureterectomy or segmental ureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2007; 69:251.
16. Kleinerman RA, Boice JD Jr, Storm HH, et al. Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study. *Cancer* 1995; 76:442.
17. Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1429.
18. O'Keane JC. Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1988; 319:871.
19. Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med* 1985; 313:292.
20. Fortuny J, Kogevinas M, Zens MS, et al. Analgesic and anti-inflammatory drug use and risk of bladder cancer: a population based case control study. *BMC Urol* 2007; 7:13.
21. Castaño-Vinyals G, Cantor KP, Malats N, et al. Air pollution and risk of urinary bladder cancer in a case-control study in Spain. *Occup Environ Med* 2008; 65:56.
22. Sontag JM. Experimental identification of genitourinary carcinogens. *Urol Clin North Am* 1980; 7:803.

23. Zeegers MP, Tan FE, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Are coffee and tea consumption associated with urinary tract cancer risk? A systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2001; 30:353.
24. Takkouche B, Etminan M, Montes-Martínez A. Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2005; 293:2516.
25. Lin J, Spitz MR, Dinney CP, et al. Bladder cancer risk as modified by family history and smoking. *Cancer* 2006; 107:705.
26. Shariat SF, Tokunaga H, Zhou J, et al. p53, p21, pRB, and p16 expression predict clinical outcome in cystectomy with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1014.
27. Quentin T, Henke C, Korabiowska M, et al. Altered mRNA expression of the Rb and p16 tumor suppressor genes and of CDK4 in transitional cell carcinomas of the urinary bladder associated with tumor progression. *Anticancer Res* 2004; 24:1011.
28. Li N, Yang L, Zhang Y, et al. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2011; 204:217.
29. Katelaris PM, Cpssart YE, Rose BR, Thompson CH, Sorich E, Nigtingales B, Dallas PB, Morris J. Human papillomavirus; The Untrated Male Reservoir. *J Urol* 1998; 140:300-305.
30. Abeloff MD, Armitage JO, Lictor SA, Niederhuber J. *Clinical Oncology* 2000; 2:1885-1896.
31. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 3.2015.
32. Scheiner MA, Campos MM, Ornellas AA, Chin EW, Ornella MH, Andrada-Serpa MJ. Human Papillomavirus and Penile Cancers in Rio de Janeiro, Brazil: HPV Typing and Clinical Features. *International Braz J Urol.* 2008; 4:467-476.
33. Gamil O, Hamman O, Wishahi M. Is there a correlation between HPV and urinary bladder carcinoma?. *Elsevier Biomedicine & Pharmacotherapy* 2012; 67: 183–191.

34. Barghi MR, Hajimohammadmehdiarbab A, Moghaddam SM, Kazemi B. Correlation between human papillomavirus infection and bladder transitional cell carcinoma. *BMC Infect Dis* 2005;5:102.
35. Gutiérrez J, Jiménez A, Luna J, Soto M, Solórzano A. Meta-Analysis of Studies Analyzing the Relationship Between Bladder Cancer and Infection by Human Papillomavirus, *The Journal Of Urology* 2006;176:2474-2481.
36. Li N, Yang L, Zhang Y, Zhao P, Zheng T, Dai M. Human Papillomavirus Infection and Bladder Cancer Risk: A Meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases* 2011;204:217–23.

## ANEXO 1

### INSTRUMENTO DE CAPTURA DE DATOS

Numero	Variable	Codificación	Indicador
1	Edad	Años	
2	Sexo	Masculino Femenino	
3	Estado funcional	ECOG 1 2 3 4 5	
4	Grado histológico	Alto grado Bajo grado	
5	Estatificación	T N M	
6	Nivel anatómico de infiltración	1. Eepitelial 2. Lamina propia 3. Capa muscular superficial 4. Capa muscular profunda 5. Extensión extravesical	
7	Invasión vascular y perineural	1. Presente 2. Ausente	
8	Afección a limites quirúrgicos	1. Presente 2. Ausente	
9	Afección ganglionar	1. Presente 2. Ausente	

## SISTEMA DE ESTADIFICACION TNM PARA CANCER DE VEJIGA AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC)



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

### NCCN Guidelines Version 2.2016 Staging Bladder Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Bladder Cancer TOC](#)  
[Discussion](#)

**Table 1**

**American Joint Committee on Cancer (AJCC)  
TNM Staging System for Bladder Cancer (7th ed., 2010)**

**Primary Tumor (T)**

<b>TX</b>	Primary tumor cannot be assessed
<b>T0</b>	No evidence of primary tumor
<b>Ta</b>	Noninvasive papillary carcinoma
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: "flat tumor"
<b>T1</b>	Tumor invades subepithelial connective tissue
<b>T2</b>	Tumor invades muscularis propria
<b>pT2a</b>	Tumor invades superficial muscularis propria (inner half)
<b>pT2b</b>	Tumor invades deep muscularis propria (outer half)
<b>T3</b>	Tumor invades perivesical tissue
<b>pT3a</b>	Microscopically
<b>pT3b</b>	Macroscopically (extravesical mass)
<b>T4</b>	Tumor invades any of the following: prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
<b>T4a</b>	Tumor invades prostatic stroma, uterus, vagina
<b>T4b</b>	Tumor invades pelvic wall, abdominal wall

**ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS**

<b>Stage 0a</b>	Ta	N0	M0
<b>Stage 0is</b>	Tis	N0	M0
<b>Stage I</b>	T1	N0	M0
<b>Stage II</b>	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
<b>Stage III</b>	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
<b>Stage IV</b>	T4b	N0	M0
	Any T	N1-3	M0
	Any T	Any N	M1

**Regional Lymph Nodes (N)**

Regional lymph nodes include both primary and secondary drainage regions. All other nodes above the aortic bifurcation are considered distant lymph nodes.

<b>NX</b>	Lymph nodes cannot be assessed
<b>N0</b>	No lymph node metastasis
<b>N1</b>	Single regional lymph node metastasis in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral lymph node)
<b>N2</b>	Multiple regional lymph node metastasis in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral lymph node metastasis)
<b>N3</b>	Lymph node metastasis to the common iliac lymph nodes

**Distant Metastasis (M)**

<b>M0</b>	No distant metastasis
<b>M1</b>	Distant metastasis

[Continued on next page](#)

Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science+Business Media, LLC (SBM). (For complete information and data supporting the staging tables, visit [www.springer.com](http://www.springer.com).) Any citation or quotation of this material must be credited to the AJCC as its primary source. The inclusion of this information herein does not authorize any reuse or further distribution without the expressed, written permission of Springer SBM, on behalf of the AJCC.

**ANEXO 3**  
**CLASIFICACIÓN EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG)**

**Clasificación Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)**

Grado	ECOG
0	Actividad normal sin restricción ni ayuda
1	Actividad restringida. Deambula
2	Incapacidad para cualquier actividad laboral. Menos del 50% del tiempo encamado
3	Capacidad restringida para los cuidados y el aseo personal. Más del 50% del tiempo encamado
4	Incapacidad total. No puede cuidar de sí mismo. El 100% del tiempo encamado
5	Difunto