



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE  
POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

**“Panorama mutacional del cáncer urotelial en una  
cohorte de pacientes en México”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
SUBESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:  
**DR. EDUARDO GONZÁLEZ OCHOA**

TUTOR DE TESIS:  
**DRA. MARÍA TERESA BOURLON DE LOS RÍOS**

CIUDAD DE MÉXICO, 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Hoja de firmas.

**"Panorama mutacional del cáncer urotelial en una cohorte de pacientes en México"**

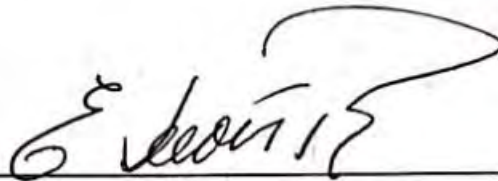


---

Dr. Sergio Ponce de León Rosales  
Director de Enseñanza del INCMNSZ

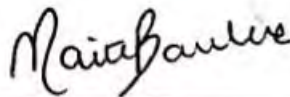


**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



---

Dr. Eucario León Rodríguez  
Profesor Titular del Curso de Oncología Médica del INCMNSZ



---

Dra. María Teresa Bourlon de los Ríos  
Médico Adscrito al Departamento de Oncología del INCMNSZ  
Tutora de Tesis



---

Dr. Eduardo González Ochoa  
Residente de Tercer año de Oncología Médica

# ÍNDICE

1. ABREVIATURAS.....	4
2. RESUMEN .....	5
3. MARCO TEÓRICO.....	7
3.1 Introducción	
3.2 Medicina de precisión	
3.3 Clasificación molecular	
3.4 Panorama mutacional del carcinoma urotelial	
3.5 Métodos de secuenciación	
3.6 PDL-1	
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
5. JUSTIFICACIÓN.....	16
6. OBJETIVOS.....	17
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
8. RESULTADOS.....	24
9. DISCUSIÓN.....	36
10. CONCLUSIONES.....	40
11. BIBLIOGRAFÍA.....	42
12. ANEXOS.....	50

## 1. ABREVIATURAS

- **CUTUS.** Carcinoma urotelial del tracto urinario superior.
- **CUVMI.** Carcinoma urotelial de vejiga músculo-invasor.
- **EE.** Enfermedad estable.
- **INCMNSZ.** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.
- **MSI-H.** Alta inestabilidad microsatelital (en inglés: Microsatellite Instability-High).
- **MSI-L.** Baja inestabilidad microsatelital (en inglés: Microsatellite Instability-Low).
- **MSS.** Estabilidad microsatelital (en inglés: Microsatellite Stable).
- **PD-1.** Proteína 1 de muerte celular programada (en inglés: Programmed cell death protein 1).
- **PDL-1.** Ligando 1 de muerte celular programada (en inglés: Programmed death-ligand 1).
- **PE.** Progresión de la enfermedad.
- **RC.** Respuesta completa.
- **RECIST.** Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (en inglés: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).
- **RP.** Respuesta parcial.
- **SLP.** Supervivencia libre de progresión.
- **SG.** Supervivencia global.
- **TMB.** Carga mutacional tumoral (en inglés: tumor mutational burden).

## 2. RESUMEN

**Antecedentes:** El cáncer urotelial es la neoplasia maligna más común del sistema urinario. A pesar de los avances en el tratamiento de la enfermedad, el pronóstico continúa siendo pobre incluso en etapas tempranas. En el atlas del genoma del cáncer se reportaron las características moleculares del carcinoma urotelial en base a estudios genómicos realizados en países desarrollados, que ha permitido la mejor comprensión del comportamiento biológico de la enfermedad y el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es reportar la frecuencia de mutaciones somáticas y expresión de PDL-1 en pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga y tracto urinario superior (CUTUS).

**Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Se reportarán la frecuencia de mutaciones y expresión de PDL-1, así como las características clínico-patológicas y desenlaces oncológicos en pacientes mexicanos.

**Resultados:** Se analizaron un total de 29 pacientes. La edad media al diagnóstico fue de 62 años, 78% correspondió al sexo masculino, el sitio primario fue vejiga en 70%, etapa IV correspondió al 30%. La tasa de respuesta a platino fue del 64% y la supervivencia global de la cohorte fue de 15 meses. Se identificaron un promedio de 3.2 mutaciones clínicamente significativas por muestra, siendo los genes más frecuentemente involucrados TERT, TP53, CDKN2A, CDKN2B, HER2, PIK3CA y FGFR3, la

frecuencia fue similar a lo reportado en series previas, excepto HER2 que se encontró con una frecuencia 3 veces mayor. Se reportó un promedio de 1.5 variantes de significado incierto, alta expresión de PDL-1 en 17% y un porcentaje de inestabilidad microsatelital de 8%.

**Conclusiones:** El cáncer urotelial es una neoplasia de mal pronóstico. Los avances en las tecnologías de secuenciación genómica han permitido un mayor entendimiento de la biología tumoral y el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos. Este estudio representa el primer reporte del panorama mutacional del cáncer urotelial en una cohorte de pacientes mexicanos. Se encontró una frecuencia similar de mutaciones en genes clave, con algunas diferencias que en el futuro podrían ayudar a guiar la terapéutica.

**Palabras clave:** Cáncer urotelial; carga mutacional; inestabilidad microsatelital; mutaciones somáticas; PDL-1.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 Introducción.

El carcinoma urotelial se define como la neoplasia maligna que se origina del epitelio que recubre la superficie mucosa de la uretra, vejiga, ureteros y pelvis renal<sup>1</sup>.

El cáncer de vejiga es la neoplasia más común del sistema urinario, representando alrededor del 90% de los casos, seguido del carcinoma urotelial del tracto urinario superior (CUTUS), que representa un 5-10% de los mismos<sup>2</sup>.

Si bien 90% de los tumores de vejiga son carcinomas uroteliales, existen otras histologías menos comunes tales como el carcinoma escamoso, células claras y adenocarcinoma<sup>3</sup>. Los carcinomas uroteliales de alto grado frecuentemente muestran una diferenciación divergente que resulta en distintas variantes, siendo las más frecuentes la diferenciación escamosa (hasta 60%) y la diferenciación glandular (5-6%); las variantes histológicas se asocian con una enfermedad localmente agresiva, metástasis y pobre respuesta a las terapias convencionales<sup>4,5</sup>. Al diagnóstico, alrededor del 75% de los pacientes tendrán enfermedad no músculo invasiva y 25% enfermedad músculo invasiva (CUVMI) o metastásica<sup>6</sup>.

En 2018 representó el 4.6% de casos nuevos de cáncer en el mundo, con 549,393 casos y 199,922 muertes, ocupando el 10mo lugar en incidencia y 14vo en mortalidad en ambos sexos y todas las edades<sup>7</sup>. En México en 2018 se reportaron 2042 casos nuevos y 1 105 muertes en el 2018, ocupando el lugar 21º y 19º en incidencia y mortalidad respectivamente<sup>8</sup>.



Es un tumor más frecuente en hombres (relación 4:1), con una media al diagnóstico es de 73 años<sup>9</sup>; el principal factor de riesgo asociado es el tabaquismo, con un HR de 3.69 en mujeres y 4.65 en hombres<sup>10</sup>. Otros factores de riesgo incluyen exposición industrial a carcinógenos como las aminas aromáticas, uso prolongado de agua con altas concentraciones de cloro o contaminada con arsénico, cistitis crónica, infección por VPH, radioterapia, fármacos, e historia familiar<sup>11</sup>.

En el carcinoma urotelial invasor el factor pronóstico más importante es la etapa clínica, que se basa en la profundidad de la invasión tumoral, involucro ganglionar y metastasis (*ver anexo 1 y 2*)<sup>12</sup>. La etapificación clínica, que incluye examen bimanual, cistoscopia y evaluación radiográfica, resulta imprecisa. La etapificación patológica es el gold standard pero puede verse limitada por la calidad del espécimen en la resección transuretral. En Estados Unidos 50% de los casos corresponden a enfermedad in situ, 35% enfermedad localizada, 10% localmente avanzada y 5% metastásica al diagnóstico<sup>9</sup>.

El tratamiento del carcinoma urotelial en etapas localizadas (>T2) y localmente avanzadas incluye quimioterapia neoadyuvante a base de platinos más cirugía radical<sup>13,14</sup> y en enfermedad metastásica el pilar de tratamiento es la quimioterapia paliativa<sup>14-16</sup>. El pronóstico incluso en países desarrollados es pobre, con tasas de supervivencia a 5 años en etapas localizadas de alrededor del 70%, 35% en enfermedad localmente avanzada y menor al 5% en enfermedad metastásica, con supervivencia global media alrededor de 15 meses<sup>9,15,16</sup>.

### **3.2 Medicina de precisión.**

Dado el mal pronóstico de la enfermedad, en los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias de tratamiento basadas en la medicina de precisión, un paradigma que toma en cuenta las características moleculares, celulares y el microambiente de los tumores, así como rasgos particulares de cada individuo como genética y estilo de vida para implementar un tratamiento dirigido<sup>17</sup>. Estudios clínicos recientes en tratamientos oncológicos como terapia blanco e inmunoterapia han demostrado un aumento sin precedente en la supervivencia en poblaciones de pacientes con alteraciones moleculares específicas tales como mutaciones genéticas, amplificaciones, translocaciones e inestabilidad microsatelital<sup>18</sup>.

### **3.4 Clasificación molecular.**

Los tumores de vejiga se clasifican de acuerdo a los patrones de expresión genética en basales y luminales<sup>19</sup>. Los tumores basales cuentan con características histológicas escamosas y sarcomatoides, expresan biomarcadores de transición epitelio-mesénquima y comúnmente son metastásicos al diagnóstico; los tumores luminales tienen características papilares y alteraciones genéticas en común con los tumores no musculo invasores, especialmente mutaciones en FGFR3, lo que sugiere que surgen a partir de tumores superficiales que progresaron a músculo invasores<sup>20-22</sup>.

Más recientemente, de acuerdo a los hallazgos publicados en el Atlas del Genoma del Cáncer, se subclasificó al carcinoma urotelial en 5 grupos: luminal papilar (35%), luminal infiltrado (19%), luminal (6%), basal escamoso (35%) y neuronal (5%)<sup>23</sup>,

cada uno de ellos con su propia firma genómica, características clínico patológicas y potenciales blancos terapéuticos.

El subtipo luminal papilar se asoció a menor riesgo de recurrencia y mayor frecuencia de mutaciones FGFR3 con potencial beneficio de inhibidores de tirosin-  
cinasa; el subtipo luminal infiltrado se relacionó con resistencia a platinos y mayor respuesta a inhibidores de punto de control inmune. De los subtipos basales, el basal escamoso presentó mayor infiltración inmune, lo que sugiere beneficio de inmunoterapia más quimioterapia con platinos, y finalmente el subtipo neuronal se relacionó a peor pronóstico y comportamiento similar a los tumores neuroendócrinos con potencial beneficio de la quimioterapia con etopósido y cisplatino<sup>23</sup>.

### **3.3 Panorama mutacional del carcinoma urotelial.**

El carcinoma urotelial es uno de los tumores con mayor prevalencia de mutaciones somáticas, solo por detrás del melanoma y el cáncer de pulmón de células no pequeñas<sup>24</sup>. Los avances en la tecnología de la secuenciación genómica en los últimos años han permitido identificar múltiples anomalías genéticas significativas en esta neoplasia.

El genoma del CUVMI muestra típicamente cambios complejos en el número de copias, rearrreglos y amplificaciones en genes con funciones oncogénicas conocidas, tales como E2F3, MDM2 y HER2<sup>25-27</sup>. Se ha descrito la pérdida de función de genes supresores de tumores clave tales como TP53 y RB1, así como alteraciones en los reguladores de sus vías de señalización<sup>25,28</sup>. Se han encontrado

deleciones o disminución de la expresión de PTEN en algunos casos, así como otras mutaciones en genes que codifican componentes de la vía de PI3K como TSC1, AKT1 y PIK3CA<sup>29-31</sup>; río arriba HER2 se encuentra amplificado, mutado o sobreexpresado en un subgrupo de casos. Hasta 40% de los casos de CUVMI muestran una expresión aumentada de FGFR3, así como cambios de isoformas (generados por empalme alternativo de ciertos exones) en FGFR3 y FGFR1<sup>32-34</sup>. Algunas mutaciones en RAS e inactivación de los genes de la vía NOTCH también contribuyen a la activación de la vía de MAP cinasas<sup>35</sup>.

Finalmente, alrededor del 90% de los carcinomas uroteliales expresan actividad telomerasa; la activación de la telomerasa puede ocurrir a través de varios mecanismos, los más frecuentes son mutaciones en la región promotora del gen telomerasa transcriptasa reversa (TERT), que causa activación de la telomerasa en el 60-80% de los casos; las mutaciones del promotor TERT son las alteraciones genéticas más frecuentes en todas las etapas del carcinoma urotelial, lo que sugiere una fuerte presión de selección durante la transformación neoplásica<sup>36</sup>.

En 2014 en el atlas del genoma del cáncer se reportaron en un análisis de 131 muestras de CAUVMI mutaciones recurrentes en 32 genes en los cuales se identificaron de forma significativa las siguientes alteraciones: delección de CDKN2A con pérdida de expresión en 47%, TP53 mutado en un 49%, amplificación/sobreexpresión de MDM2 en 38%, FGFR3 mutado en un 12%, PIK3CA 20% y TSC1 8%, así como una frecuencia de mutaciones mayor al 10% en genes relacionados al remodelado de la cromatina: KDM6A, CREBBP, EP300 y ARID1A<sup>25</sup>.

En 2017 un análisis extendido de este estudio reportó una tasa elevada de mutaciones somáticas (5.8 por megabase) y mutaciones recurrentes en 64 genes, incluidos reguladores de la cromatina y fusiones activadoras recurrentes de FGFR3-TACC3, así como 69% de potenciales blancos terapéuticos en las 412 muestras analizadas<sup>23</sup>. (ver tabla 1).

### **3.5 Métodos de Secuenciación.**

La identificación de alteraciones genéticas en tejido tumoral se puede realizar a través de técnicas de secuenciación, ya sea de un solo gen (p. Ej. Secuenciación de primera generación de Sanger) o múltiples genes de forma simultánea con técnicas de nueva generación<sup>37</sup>.

La secuenciación de segunda generación (también llamada de nueva generación) se define como una tecnología que permite determinar de forma simultánea la secuencia de fragmentos de ADN mediante un enfoque masivo paralelo. Esta tecnología permite secuenciar cientos a miles de genes (dependiendo de la plataforma utilizada) en un solo experimento mediante la miniaturización del volumen de las reacciones de secuenciación individuales<sup>38</sup>.

Los métodos utilizados para la secuenciación de segunda generación se clasifican en 2 grupos: secuenciación por hibridación y secuenciación por síntesis. La primera utiliza oligonucleótidos de secuencia conocida en filtros que son hibridados con fragmentos marcados del ADN que se busca secuenciar. La secuenciación por síntesis utiliza canales o pozos en los que el ADN se va ensamblando base por

base, utilizando distintos métodos para identificar la secuencia complementaria: pirosecuenciación, cambios en el pH o fluoroluminiscencia<sup>38-39</sup>.

### **3.6 PDL-1.**

PD1 (*Programmed death 1*) es un receptor de superficie celular expresado en linfocitos T, NK y células B, el cual se une a su ligando PD-L1 y PD-L2 expresado en macrófagos, células epiteliales y otras, incluidas células tumorales. En condiciones fisiológicas, la interacción PD1/PD-L1 produce cambios conformacionales que protegen a las células del reconocimiento inmune e inhibe su destrucción por los linfocitos T citotóxicos, que se vuelven “exhaustos”. Algunas neoplasias han desarrollado mecanismos de evasión de esta vigilancia inmunitaria al regular a la alza la expresión de PD-L1 en la superficie de las células neoplásicas, inhibiendo su apoptosis<sup>40,41</sup>.

Estudios han demostrado que alrededor del 20% de los carcinomas uroteliales tienen expresión aumentada de PD-L1<sup>42</sup>. Las moléculas que bloquean este punto de control inmune han surgido como una estrategia prometedora en el tratamiento del cáncer urotelial avanzado al demostrar un beneficio en supervivencia global y libre de progresión. Actualmente existen 5 agentes aprobados en segunda línea: Los anticuerpos monoclonales IgG humanizados contra el receptor PD-1 pembrolizumab<sup>43</sup> y nivolumab<sup>44</sup>, y los anticuerpos dirigidos contra PDL-1 atezolizumab<sup>45</sup>, durvalumab<sup>46</sup> y avelumab<sup>47</sup>. Pembrolizumab y atezolizumab también están aprobados en primera línea en pacientes inelegibles a cisplatino<sup>48,49</sup>.

La inmunohistoquímica es una técnica que utiliza anticuerpos unidos a una enzima o colorante fluorescente dirigida contra un antígeno específico en una muestra de tejido<sup>50</sup>. Existen distintos ensayos para medir el grado de expresión de PDL-1 por inmunohistoquímica en células tumorales y en células inmunitarias infiltrantes de tumor. Los ensayos utilizados en los distintos estudios clínicos que se encuentran aprobados por la FDA incluyen las siguientes clonas de anticuerpos anti PDL-1: 22C3 (pembrolizumab), 28-8 (nivolumab), SP142 (atezolizumab), SP263 (durvalumab) y 73-10 (avelumab). Cada uno desarrollado por diferentes compañías, analizado en diferentes plataformas y validados con sus propios métodos de graduación y puntos de corte<sup>51</sup>.

## 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma urotelial representa un problema de salud pública a nivel mundial y un reto para el sistema de salud en países en vías de desarrollo, ya que su diagnóstico y adecuado tratamiento requieren de la utilización de una gran cantidad de recursos tanto humanos como materiales que no siempre están disponibles en todos los centros, tales como cistoscopías, toma de biopsias, tomografía computarizada, centros de quimio-radioterapia y un equipo multidisciplinario que incluya oncólogos médicos, urólogos, radiólogos, radiooncólogos, patólogos, paliativistas, entre otros.

Incluso en países desarrollados, el carcinoma urotelial continúa siendo una neoplasia de mal pronóstico por lo que ha surgido la necesidad de desarrollar terapias dirigidas basadas en la medicina de precisión. Recientemente en el atlas del genoma del cáncer se reportó la caracterización molecular del carcinoma urotelial a partir de estudios genómicos realizados en pacientes mayoritariamente caucásicos, que ha permitido la mejor comprensión del comportamiento biológico de la enfermedad y el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos<sup>52</sup>.

En los últimos años se han probado en estudios preclínicos, fase I y II moléculas dirigidas a alteraciones genéticas específicas, tales como los inhibidores de FGFR infgratinib<sup>53</sup>, dovitinib<sup>54</sup> y erdafitinib<sup>55</sup>, éste último aprobado en pacientes con mutaciones/fusiones en FGFR2 y 3 con progresión a platino. Entre otras moléculas estudiadas están inhibidores de EGFR como afatinib<sup>56</sup>, terapias anti-Her2<sup>57,58</sup>, inhibidores de la vía PI3K/AKT/mTOR (dactolisib<sup>59</sup>, buparlisib<sup>60</sup>), el conjugado inhibidor de nectina-4 enfortumab-vedotina<sup>61</sup> e inhibidores de PARP (poli-ADP-ribosa polimerasa) en mutaciones en BRCA y otros genes relacionados con la



recombinación homóloga<sup>62,63</sup>, con resultados variables.

## 5. JUSTIFICACIÓN

Existe una amplia variación geográfica y racial en la incidencia de cáncer urotelial; Europa occidental y Norte América presentan las tasas de incidencia más altas y Europa Oriental y Asia las más altas<sup>11</sup>. En Estados Unidos los hombres blancos tienen el mayor riesgo con casi el doble de incidencia en comparación con los hombres hispanos y afroamericanos<sup>64</sup>. Algunas explicaciones incluyen variaciones en fenotipos acetiladores entre grupos raciales y diferencias ocupacionales que influyen la exposición a carcinógenos industriales<sup>65</sup>. La aparente baja incidencia en México y América Latina puede deberse al subregistro, ya que en la actualidad existen pocos datos epidemiológicos disponibles para nuestra población.

Adicionalmente, en México contamos con pocos estudios clínicos y no contamos con estudios genómicos de tumores uroteliales, por lo que desconocemos si la prevalencia de mutaciones, la expresión de PDL-1, el comportamiento biológico de la enfermedad y los desenlaces oncológicos son diferentes a los reportado en países desarrollados.

En este estudio se reportará por primera vez el panorama mutacional, expresión de PDL-1 y las características clínicas del cáncer urotelial en una muestra de pacientes mexicanos, lo cual permitirá ampliar la información disponible para nuestra población e identificar potenciales terapias dirigidas que puedan beneficiar en un futuro a estos pacientes.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo primario:**

- Reportar la frecuencia de mutaciones somáticas y expresión de PDL-1 en pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga y tracto urinario superior (CUTUS).

### **6.2 Objetivos secundarios:**

- Describir las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga y tracto urinario superior (CUTUS).
- Describir las características clínicas y desenlaces oncológicos de la población en estudio.
- Reportar la frecuencia de inestabilidad microsatelital y carga mutacional (TMB).

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1 Diseño del estudio:**

Se trata de un estudio de carácter retrospectivo, observacional y descriptivo.

### **7.2 Población de referencia:**

Pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga y CUTUS etapas clínicas II a IV que se atienden en la consulta externa de Uro-oncología del INCMNSZ, un centro de salud de tercer nivel ubicado en la Ciudad de México.

### **7.3 Criterios de selección:**

#### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de cáncer de vejiga o tracto urinario superior confirmado por patología en el INCMNSZ.
- Pacientes con seguimiento por la consulta externa de Uro-oncología.
- Acceso al expediente físico y electrónico para la obtención de datos.

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma urotelial de vejiga no músculo-invasor (CUVNMI).
- Pacientes con diagnóstico de CUVMI o CUTUS realizado fuera del INCMNSZ

sin confirmación histopatológica en el Instituto.

- Pacientes con tumores malignos sincrónicos, excepto CUVNMI, CaCU localizado y cáncer de piel no melanoma.

#### **Criterios de eliminación:**

- Pacientes sin material de patología disponible para su análisis.

#### **7.4 Materiales y procedimientos para la obtención de datos:**

- Se identificaron pacientes consecutivos con diagnóstico de cáncer de vejiga o CUTUS que acudieron a la consulta externa de urooncología en el último año (marzo.2019-marzo.2020).
- Se identificaron aquellos pacientes que cumplían con los criterios de selección del estudio.
- Se revisó el expediente físico y electrónico para recabar las características demográficas, clínicas y desenlaces oncológicos de cada paciente.
- Se corroboró la presencia de especímenes adecuados de patología para enviar a su análisis molecular.
- Para la determinación de mutaciones somáticas se utilizó secuenciación de nueva generación y para la determinación de PDL-1 se realizó mediante inmunohistoquímica (SP263 Ventana).
- Se almacenaron los resultados en la base de datos previamente diseñada.

## 7.5 Variables.

### Variables demográficas:

Variable	Tipo de variable	Definición operacional	Medición
Sexo	Cualitativa, nominal, dicotómica		Masculino, femenino
Edad	Cuantitativa, discreta	Años cumplidos al diagnóstico	Vgr. 65, 66, 67
Comorbilidades	Cualitativa, nominal, dicotómica	Diagnóstico establecido o confirmado en el INCMNSZ de una enfermedad crónico-degenerativa (diabetes, hipertensión, dislipidemia, obesidad, EPOC o enfermedad coronaria) previo al diagnóstico actual.	Sí o no
Tabaquismo	Cualitativa, nominal, dicotómica	Consumo de tabaco previo o actual	Sí o no
Índice tabáquico	Cuantitativa, continua	Cantidad de cigarrillos consumidos al día por número de años de consumo, dividido entre 20.	Vgr. 2.5, 5, 7.5, 10

### Variables clínico-patológicas:

Variable	Tipo de variable	Definición operacional	Medición
Sitio primario	Cualitativa, nominal	Sitio donde se originó el tumor primario, confirmado por estudios de imagen y patología	Vejiga o CUTUS
Etapa clínica	Cualitativa, nominal	Localización y grado de diseminación del tumor de acuerdo a la clasificación AJCC 8va edición ( <i>anexos 1 y 2</i> )	II, II, IV
Subtipo histológico	Cualitativa, nominal	Clasificación de acuerdo a las características morfológicas del tejido analizado por patología y según la clasificación de la OMS de los tumores del sistema urinario y órganos genitales	Urotelial, epidermoide, adenocarcinoma, neuroendócrino.
Diferenciación	Cualitativa, nominal	Variedades morfológicas de los subtipos histológicos principales de	Vgr. escamosa, glandular,

		acuerdo a la clasificación de la OMS de los tumores del sistema urinario y órganos genitales	sarcomatoide
Tratamiento primario	Cualitativa, nominal	Tratamiento recibido en primera instancia de acuerdo a la etapa clínica inicial	Cirugía, quimioterapia, quimiorradioterapia, radioterapia
Respuesta clínica	Cualitativa, nominal	Grado de regresión tumoral por imagen de acuerdo a la clasificación RECIST 1.1 ( <i>Response evaluation criteria in solid tumors</i> )	Respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, progresión de la enfermedad
Respuesta patológica completa	Cualitativa, nominal, dicotómica	Ausencia de enfermedad residual en espécimen quirúrgico posterior a quimioterapia neoadyuvante ( <i>ypTONOMO</i> )	Sí o no
Supervivencia libre de recurrencia	Cuantitativa, discreta	Tiempo en meses desde la realización de una cirugía hasta documentarse recurrencia local o a distancia por imagen o patología	Vgr. 5, 10, 15 meses
Quimioterapia	Cualitativa, nominal	Esquema de fármacos citotóxicos recibidos en el contexto neoadyuvante o paliativo	Vrg. Gemcitabina/ cisplatino, gemcitabina/ carboplatino, MVAC.
Supervivencia libre de progresión	Cuantitativa, discreta	Tiempo en meses desde el inicio de la quimioterapia hasta documentarse progresión clínica, por imagen o patología	Vgr. 5, 10, 15 meses
Supervivencia global	Cuantitativa, discreta	Tiempo en meses desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la última valoración del paciente o muerte.	Vgr. 5, 10, 15 meses

#### Variables de resultado:

Variable	Tipo de variable	Definición operacional	Medición
Presencia de mutaciones clínicamente significativas	Cualitativa, nominal, dicotómica	Mutación en los genes: AKT1, AKT2, ALK, AR, AURKA, BAP1, BRAF, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, CDKN2B, CTNNB1, DDR2, EGFR, EP300, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ESR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FLT3, HRAS, IDH1, JAK2, KDR, KIT, KRAS, MAP2K1, MET, MTOR, MYC,	Sí o no

		MYCN, NRAS, NTRK1, PDGFRA, PDGFRB, PIK3CA, PTCH1, PTEN, RET, ROS1, TERT, TMPRSS2, TP53, TSC1 y VHL determinada por secuenciación de nueva generación.	
Número de mutaciones clínicamente significativas	Cuantitativa, discreta	Número de mutaciones clínicamente significativas identificadas por secuenciación de nueva generación	Vgr. 1,2,3
Estatus de microsatélites	Cualitativa, nominal	Cambio en el número de repeticiones en uno o más de 5 nucleótidos específicos del ADN (BAT25, BAT26, NR21, NR24 y NR27) comparados con el número de repeticiones presentes en células normales del mismo paciente, determinados por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Si no hay cambio en las repeticiones se considera estable (MSS), si hay cambio en las repeticiones en 1 nucleótido se reporta como inestabilidad baja (MSI-L) y si hay cambio en las repeticiones en 2 o más nucleótidos, se considera inestabilidad alta (MSI-H).	Estable, inestable, no determinado
Carga mutacional	Cualitativa ordinal	Número de variantes no sinónimas por mega par de base (mpb) examinada por secuenciación de nueva generación. Se considera baja carga mutacional: <12 mut/mpb, alta carga >48 mut/mpb.	Alta, intermedia, baja
Estatus PDL-1	Cualitativa, nominal, dicotómica	Se determina mediante una prueba de inmunohistoquímica que utiliza un anticuerpo monoclonal anti-PDL1 de conejo (clona SP263) para medir la proteína PDL-1 en tejido de carcinoma urotelial fijado en parafina. El estatus de PD-L1 se determina por el porcentaje de células tumorales con cualquier tinción de membrana sobre el fondo o por el porcentaje de células inmunitarias infiltrantes de tumor que se tiñen (IC+) con cualquier intensidad sobre el fondo. Se considera alto si más del 25% de las células tumorales exhiben tinción de membrana.	Positivo o negativo

## **7.6 Análisis estadístico:**

Se utilizó estadística descriptiva para reportar las características demográficas y clínicas de la población en estudio. Las variables categóricas fueron expresadas por medio de frecuencias y porcentajes; las variables continuas se describieron con medidas de tendencia central (media y medianas) y dispersión (desviación estándar y rangos intercuartilares) según la distribución. Se empleó el método de Kaplan-Meier para estimar la función de supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de progresión y supervivencia global; el contraste entre las curvas de supervivencia de cada grupo se determinó mediante la prueba de rango logarítmico (log rank). Los datos fueron recolectados y analizados utilizando el programa estadístico SPSS Statics versión 26.0.

## **7.7 Consideraciones éticas:**

Esta investigación recae según el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud como “investigación sin riesgo” por lo que no requiere de consentimiento informado.

Los autores no declaran conflicto de interés; el protocolo no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento públicas, comerciales o del sector privado y fue revisado y aprobado por los comités de investigación y de ética en investigación del INCMNSZ, con número de aprobación HEM-3299-20-21-1.



## 8. RESULTADOS

Se identificaron de forma consecutiva 32 pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga o CUTUS etapas clínicas II a IV durante el período de marzo de 2019 a marzo de 2020, de los cuales 3 fueron excluidos por no contar con material de patología suficiente para su análisis. De los 29 pacientes estudiados, 23 contaron con información completa en el expediente físico y electrónico para el análisis de las características demográficas y clínicas.

- **Características demográficas y clínicas:**

La edad media fue de 62 años (rango 35-81), el 78% correspondió al sexo masculino y las principales comorbilidades asociadas fueron hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia y enfermedad coronaria. Respecto al tabaquismo, 44% con tabaquismo actual o previo y el 56% sin este antecedente; el índice tabáquico promedio fue de 16 (*tabla 1*).

Dentro de las características clínicas, en el 70% de los casos el sitio primario correspondió a vejiga y el 30% al tracto urinario superior. La mayoría de los tumores fueron de histología urotelial papilar, con un único caso de histología neuroendocrina. En el 35% de las muestras analizadas se reportó diferenciación histológica, siendo la diferenciación escamosa y glandular las más frecuentemente reportadas. Un tercio de los pacientes contaban con EC II, un tercio EC III y un tercio correspondió a EC IV (*tabla 1*). Los tratamientos recibidos se detallan a continuación.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas

Característica	Pacientes (n= 23) no. (%)
<b>Edad media al diagnóstico (rango)</b>	62 años (35-81)
<b>Sexo</b>	
Mujeres	5 (22)
Hombres	18 (78)
<b>Comorbilidades:</b>	
Hipertensión arterial	8 (35)
Diabetes mellitus	7 (30)
Dislipidemia	2 (9)
Enfermedad coronaria	2 (9)
Obesidad	1 (4)
EPOC/SAHOS	1 (4)
<b>Tabaquismo:</b>	
Previo	8 (35)
Actual	2 (9)
Nunca	13 (56)
<b>Índice tabáquico medio (rango)</b>	16 (1-47)
<b>Sitio primario</b>	
Vejiga	16 (70)
CUTUS	7 (30)
<b>Histología</b>	
Urotelial papilar	22 (96)
Neuroendocrino	1 (4)
<b>Diferenciación</b>	
Escamosa	4 (17)
Glandular	2 (9)
Sarcomatoide	1 (4)
Rabdoide	1 (4)
<b>Etapas clínicas al diagnóstico</b>	
II	8 (35)
III	8 (35)
IV	7 (30)
<b>Tratamiento primario</b>	
Quimioterapia neoadyuvante	9 (39)
Cirugía	8 (35)
Quimioterapia paliativa	5 (22)
Quimiorradioterapia	1 (4)

- **Tratamiento primario.**

*Cirugía.* El 35% de los pacientes (n=8) recibieron cirugía como tratamiento primario.

Se realizaron 3 cistectomías radicales y 5 nefroureterectomías radicales (NUR). En

el análisis histopatológico, hubo un 100% de concordancia en la histología entre el

reporte de la pieza quirúrgica y la biopsia inicial, encontrando un único caso de diferenciación neuroendócrina en un paciente con carcinoma urotelial de vejiga no identificado en la biopsia inicial. La etapa patológica correspondió con la etapa clínica en 7 de los 8 pacientes (un caso de carcinoma de vejiga reportado inicialmente como EC II que correspondió a una etapa patológica III), con una concordancia del 87%. 5 de los 8 pacientes (62%) iniciaron vigilancia posterior a la cirugía y 3 (38%) recibieron tratamiento adyuvante; de ellos, 2 recibieron gemcitabina/carboplatino y 1 recibió nivolumab como parte de un ensayo clínico.

*Quimioterapia neoadyuvante.* El 39% (n=9) de los pacientes recibió quimioterapia neoadyuvante como tratamiento primario. 5 pacientes (55%) recibieron gemcitabina/cisplatino, 1 (11%) gemcitabina/carboplatino, 1 (11%) metotrexato/vinblastina/doxorubicina/cisplatino (MVAC), 1 (11%) dosis densas de MVAC y 1 paciente con histología neuroendócrina (11%) recibió etopósido/cisplatino. La tasa respuesta clínica se detalla en la *tabla 2*. Respecto al tratamiento post neoadyuvancia, 2 pacientes (22%) no recibieron ningún tratamiento por decisión propia, 2 pacientes (22%) recibieron quimiorradioterapia y 5 pacientes (55%) fueron a cirugía. De las cirugías realizadas, 4 correspondieron a cistectomías radicales y 1 exanteración pélvica anterior. Se reportó una tasa de respuesta patológica completa del 40% (2/5 pacientes).

*Quimioterapia paliativa.* El 22% (n=5) de los pacientes recibió quimioterapia paliativa como tratamiento primario. 3 de ellos (60%) recibieron gemcitabina/carboplatino y 2 (40%) gemcitabina/cisplatino. La tasa de respuesta

clínica al tratamiento se detalla en la *tabla 2*.

*Quimiorradioterapia*. 1 paciente (4%) recibió quimiorradioterapia como tratamiento primario; el esquema consistió en 5-fluorouracilo y mitomicina C + radioterapia concomitante 70 Gy en 35 fracciones.

- **Desenlaces clínicos:**

*Tasa de respuesta clínica*. Del total de la población, 19 pacientes recibieron quimioterapia a base de platinos durante su seguimiento, 9 en el contexto neoadyuvante y 10 en el contexto de enfermedad avanzada ya sea de forma primaria o a la recurrencia. De ellos, 14 pacientes se consideraron evaluables para medir la respuesta clínica al tratamiento con platinos. La tasa de respuesta objetiva fue de 64% (14% respuesta completa y 50% respuesta parcial), enfermedad estable 14% y progresión de la enfermedad 21%. La *tabla 2* detalla las tasas de respuesta de acuerdo a la intención del tratamiento.

*Tabla 2. Tasa de respuesta en pacientes evaluables (RECIST v1.1)*

	<b>QT neoadyuvante</b> n=6 (%)	<b>QT paliativa</b> n=8 (%)	<b>Total</b> n=14 (%)
<b>Respuesta completa</b>	2 (33)	0	<b>2 (14)</b>
<b>Respuesta parcial</b>	3 (50)	4 (50)	<b>7 (50)</b>
<b>Enfermedad estable</b>	1 (17)	1 (12)	<b>2 (14)</b>
<b>Progresión de la enfermedad</b>	0	3 (37)	<b>3 (21)</b>

*Supervivencia.* La mediana de supervivencia global para el total de la cohorte fue de 15 meses (IC95% 7.23-22.76), como se muestra en la *figura 1*. En el análisis de acuerdo al sitio primario, la mediana de supervivencia para la población con cáncer de vejiga fue de 16 meses (IC95% 2.67-29.32) y de 73 meses (IC95% 14.79-131.2) para los pacientes con CUTUS (*figura 2*).

*Figura 1. Supervivencia global de la cohorte.*

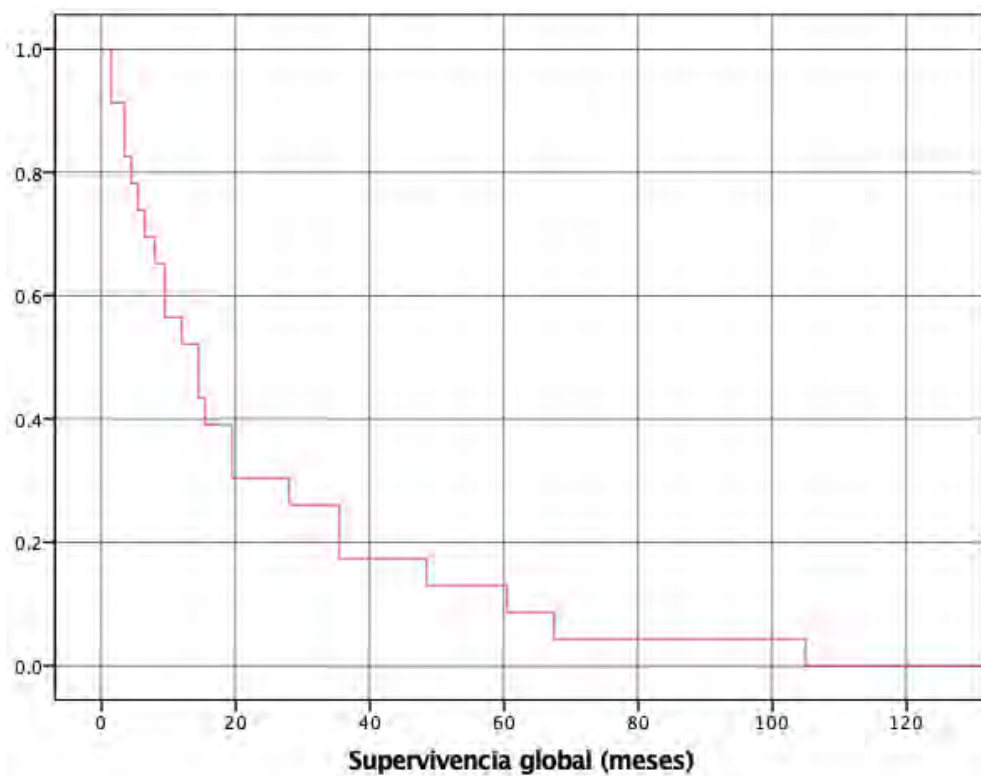
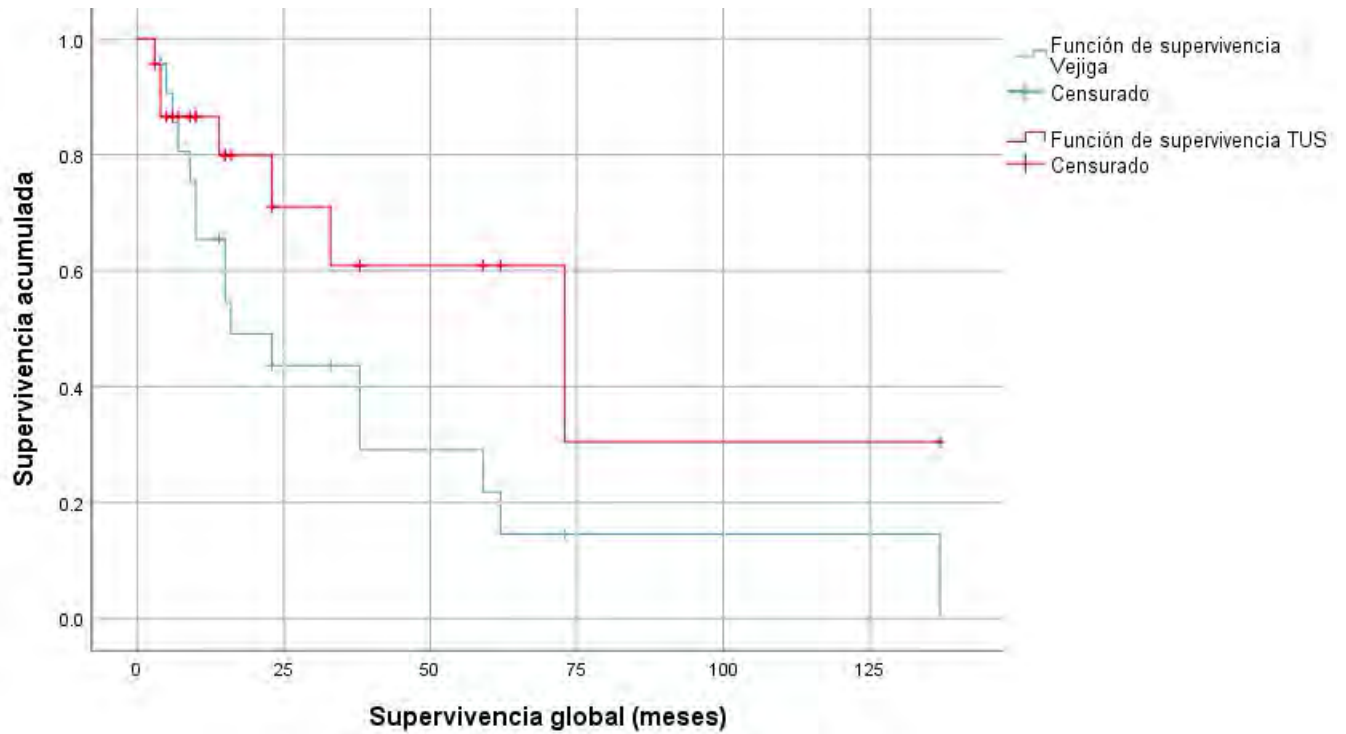


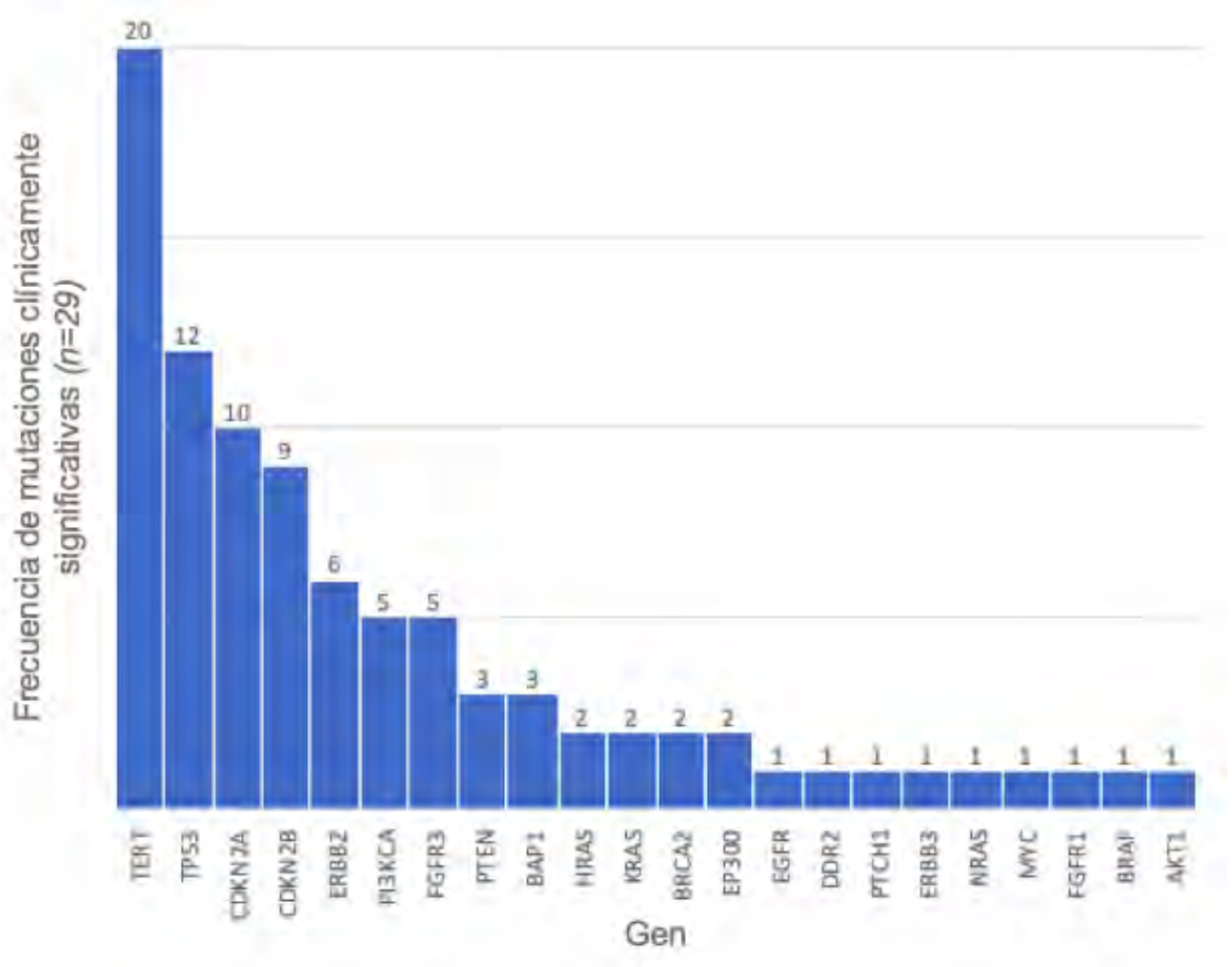
Figura 2. Supervivencia global de acuerdo al sitio primario.



- **Mutaciones clínicamente significativas.**

Se obtuvieron un total de 29 especímenes de patología a los cuales se les realizó secuenciación de 49 genes involucrados en el desarrollo del cáncer de vejiga por técnica de nueva generación, encontrando un promedio de 3.2 (rango 0-7) mutaciones clínicamente significativas por cada muestra analizada, siendo TERT, TP53, CDKN2A, CDKN2B, FGFR3 y HER2 los genes más frecuentemente implicados (*figura 3*).

Figura 3. Frecuencia de mutaciones somáticas clínicamente significativas.



- *TERT*. Se encontraron alteraciones en el gen de la telomerasa transcriptasa inversa (*TERT*) en 20 de las 29 muestras analizadas (69%), de las cuales 18 correspondieron a mutaciones en su promotor (16 casos de C228T y 2 casos C250T) y 2 casos correspondieron a amplificaciones del gen.
- *TP53*. Se encontraron mutaciones en el gen *TP53* en 12 de 29 muestras (41%), de las cuales 10 correspondieron a mutaciones con cambio de sentido (R280T en 2 casos, R248Q en 2 casos, R282W en 2 casos y en 1 caso R273H, R213Q, G266E y C238W) y 2 mutaciones sin sentido (R213\* y R342\*). Adicionalmente

se encontró en 2 muestras con mutaciones con cambio de sentido una mutación con desplazamiento del marco de lectura o *framshift* (S90fs) y una mutación en el sitio de empalme o *splicing* (c.673-1G>A).

- *CDKN2A* y *CDKN2B*. Se reportó una frecuencia de alteraciones en los genes inhibidores de cinasa dependientes de ciclina 2A y 2B (*CDKN2A* y *CDKN2B*) en 10 y 9 muestras analizadas (34 y 31%), respectivamente. En todos los casos excepto 1 se reportó delección de ambos genes de forma simultánea, que sugiere delección del 9p21. En una única muestra se reportó mutación sin sentido del gen *CDKN2A* (R58\*), sin alteración simultánea identificada en *CDKN2B*.
- *ERBB2* (*HER2*). Se identificaron alteraciones en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (*HER2*) en 6/29 (21%) muestras analizadas, de las cuales 3 correspondieron a amplificaciones del gen (variante en el número de copias) y 3 mutaciones con cambio de sentido (2 en S310F y 1 en I767M).
- *PIK3CA*. Se encontraron alteraciones en el gen fosfatidilinositol 3-quinasa (*PIK3CA*) en 5 de las 29 muestras (17%); de ellas, 2 correspondieron a mutación con cambio de sentido en E542K, 2 en E545K y una amplificación del gen.
- *FGFR3*. Se identificaron alteraciones en el gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (*FGFR3*) en 5/29 (17%) muestras analizadas, que correspondieron a 5 mutaciones con cambio de sentido: 3 casos de S249C y 2 casos de G370C.
- *BAP1*. Se reportaron 3 alteraciones somáticas (10%) en el gen de la proteína 1 asociada a BRCA1 (*BAP1*), de las cuales 2 correspondieron a delección del gen y una mutación sin sentido (W196\*).
- *PTEN*. Se identificaron 3 alteraciones somáticas (10%) en el gen del homólogo



de fosfatasa y tensina (PTEN), de las cuales 2 correspondieron a delección del gen y una mutación con cambio de sentido (D92V).

- *Otros.* Se identificaron adicionalmente 2 mutaciones (7%) en el gen HRAS (Q61R y D119H), 2 alteraciones en KRAS (1 mutación G12V y 1 amplificación del gen), 2 alteraciones en BRCA2 (1 mutación Q2870\* y 1 delección del gen), 2 alteraciones en EP300 (1 cambio en el marco de lectura Y1111fs y 2 mutaciones con cambio de sentido en la misma muestra E1249Q y R1252K), 1 inserción en el marco de lectura en EGFR (H773\_V774insNPH), 1 amplificación del gen DDR2, 1 delección del gen PTCH1, 1 mutación en ERBB3 (V104L), 1 mutación en NRAS (Q61K), 1 amplificación de MYC, 1 amplificación de FGFR1, 1 mutación en BRAF (E586K) y 1 mutación en AKT1 (E17K), *ver tabla 3.*

*Tabla 3. Tipos de mutaciones clínicamente significativas.*

<b>Gen</b>	<b>Frecuencia n= (%)</b>	<b>Mutaciones</b>	<b>Tipo de alteración</b>
TERT	20 (69)	C228T (16)	Mutación con cambio de sentido en el promotor.
		C250T (2)	Mutación con cambio de sentido en el promotor
		Amplificación (2)	Variación en el número de copias
TP53	12 (41)	R280T (2), R248Q (2), R282W (2), R273H, R213Q, G266E, C238W.	Mutación con cambio de sentido
		R213*R342*	Mutación sin sentido
		S90fs	Mutación con desplazamiento del marco de lectura
		c.673-1G>A	Mutación en sitio de empalme
CDKN2A	10 (34)	Delección (9)	Variación en el número de copias
		R58*	Mutación sin sentido
CDKN2B	9 (31)	Delección (9)	Variación en el número de copias

ERBB2	6 (21)	Amplificación (3)	Variación en el número de copias
		S310F (2) I767M	Mutación con cambio de sentido
PIK3CA	5 (17)	Amplificación	Variación en el número de copias
		E52K (2) E545K (2)	Mutación con cambio de sentido
FGFR3	5 (17)	S249C (3) G370C (2)	Mutación con cambio de sentido
BAP1	3 (10)	Deleción (2)	Variación en el número de copias
		W196*	Mutación sin sentido
PTEN	3 (10)	Deleción (2)	Variación en el número de copias
		D92V	Mutación con cambio de sentido
HRAS	2 (7)	Q61R D119H	Mutación con cambio de sentido
KRAS	2 (7)	G12V	Mutación con cambio de sentido
		Amplificación	Variación en el número de copias
BRCA2	2 (7)	Q2870*	Mutación sin sentido
		Deleción	Variación en el número de copias
EP300	2 (7)	Y1111fs	Mutación con desplazamiento del marco de lectura
		E1249Q, R1252K	Mutación con cambio de sentido
FGFR1	1 (3)	Amplificación	Variación en el número de copias
EGFR	1 (3)	H773_V774insNPH	Mutación con inserción en el marco de lectura
DDR2	1 (3)	Amplificación	Variación en el número de copias
PTCH1	1 (3)	Deleción	Variación en el número de copias
ERBB3	1 (3)	V104L	Mutación con cambio de sentido
NRAS	1 (3)	Q61K	Mutación con cambio de sentido
MYC	1 (3)	Amplificación	Variación en el número de copias
BRAF	1 (3)	E586K	Mutación con cambio de sentido
AKT1	1 (3)	E17K	Mutación con cambio de sentido

- **Variantes de significado incierto.**

Se identificó un promedio de 1.5 variantes de significado incierto (rango 0-7) por muestra analizada; los genes más frecuentemente implicados fueron ERBB3 en 5 muestras, BAP1 y TSC1 en 4 muestras, ERBB2 y MYC en 3 muestras, NTRK1, JAK2, MTOR, EGFR, BRCA1, BRCA2, PDGFRB y FLT3 en 2 muestras, y finalmente FGFR3, PDGFRA, AR, PIK3CA, DDR2, ROS1, ALK, RET y MET fueron identificados en 1 muestra cada uno (*ver tabla 4*).

- **Expresión de PDL-1.**

A través de la prueba de inmunohistoquímica SP263 Ventana se determinó la expresión de PDL-1 en 23 especímenes de patología analizados. 13 de 23 muestras (56%) tuvieron una expresión positiva de PDL-1 con cualquier intensidad (>1%), mientras que el 44% no tuvieron expresión de dicho marcador. 4 de las muestras (17%) tuvieron un alta expresión de PDL-1 (>25% de células tumorales con tinción de membrana positivas).

- **Inestabilidad microsatelital.**

Se analizaron un total de 25 muestras de patología para la determinación de inestabilidad microsatelital. 23 de ellas (92%) se reportaron como microsatélite estables y 2 (8%) como inestables. De las 2 muestras con inestabilidad microsatelital, 1 se reportó con inestabilidad microsatelital baja (MSI-L) y 1 con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H).

- **Carga mutacional (TMB).**

Se identificaron un total de 28 muestras disponibles para análisis de carga mutacional. 18 de ellas (64%) se reportaron con menos de 12 mutaciones por megabase o carga mutacional baja; 9 (32%) con carga mutacional intermedia (entre 12 y 48 mutaciones por megabase) y 1 (4%) con más de 48 mutaciones por megabase o con alta carga mutacional.

*Tabla 4. Variantes de significado incierto (VUS)*

<b>Gen</b>	<b>Frecuencia (n=29)</b>	<b>VUS</b>
ERBB3	5	R1202W, V296M, H228R, E332K, M91I
BAP1	4	E498K, D34Y, P462S, D672Y
TSC1	4	S263F, G383V, V292F, Y192H
ERBB2	3	S281I, V1025I, V91L
MYC	3	L419F, E261K, F31del
NTRK1	2	P171T, G89S
JAK2	2	T56S, R122G
MTOR	2	R2381T, T2402A
EGFR	2	R675W, H145Y
BRCA1	2	E181K, D120H
BRCA2	2	S2533F, H1266Y
PDGFRB	2	T863N, E253K
FLT3	2	E661Q, V852I
FGFR3	1	S780F
PDGFRA	1	I543T
AR	1	Q91_G92insQ
PIK3CA	1	E418K
DDR2	1	D64N
ROS1	1	L1636F
ALK	1	V603M
RET	1	E265K
MET	1	F445L

## 9. DISCUSIÓN

El presente estudio reporta por primera vez el panorama mutacional y expresión de PDL-1 en una cohorte de pacientes mexicanos con cáncer de vejiga y tracto urinario superior, así como las características demográficas, clínicas y los principales desenlaces oncológicos de los pacientes de dicha cohorte.

La media de edad al diagnóstico fue de 62 años, 10 años menor que lo reportado en países de primer mundo, manteniéndose la relación hombre-mujer 1 a 4. Las principales comorbilidades asociadas fueron hipertensión arterial en un 35%, similar a la prevalencia en la población general mexicana, y diabetes tipo 2 que se reportó en una mayor proporción (30% de la cohorte) que la población general. Casi la mitad de los pacientes tuvieron tabaquismo activo o antecedente de consumo, enfatizando la estrecha relación del tabaco con la génesis del cáncer de vejiga.

El 30% de la población de nuestro estudio tuvo diagnóstico de CUTUS, una cifra mayor al 5-10% reportada en la literatura, probablemente en relación a que nuestro Instituto es un centro de referencia nacional para este tipo de tumores. Acorde con lo reportado en otros países, más del 90% de las histología correspondió a carcinoma urotelial, siendo la diferenciación escamosa la más frecuentemente encontrada, seguido de la diferenciación glandular. En nuestra población los pacientes se presentaron en etapas avanzadas con mayor frecuencia, con un 30% de los casos diagnosticados en etapa clínica IV inicialmente, un porcentaje mucho mayor al 5% reportado en países desarrollados.

Respecto a los desenlaces clínicos, este estudio reportó una tasa de respuesta a platinos del 64%, similar a los reportado en la literatura; y una supervivencia global de 15 meses, una cifra similar a lo reportado en pacientes metastásicos, sin

embargo esta cohorte incluyó únicamente a 1/3 de pacientes metastásicos, por lo que se considera una supervivencia global baja, esto se explica por el limitado acceso con el que cuentan los pacientes a las terapias estándar a la progresión y subsecuentes. La supervivencia fue notablemente mayor en pacientes con diagnóstico de CUTUS que en pacientes con cáncer de vejiga, esto debido probablemente a que la mayoría de los pacientes con CUTUS se diagnosticaron en etapas clínicas más tempranas.

A pesar de los esfuerzos por mejorar las estrategias de tratamiento, el manejo de la enfermedad músculo invasora y metastásica ha cambiado poco en los últimos 20 años; la quimioterapia basada en platinos sigue siendo el tratamiento de elección en el contexto perioperatorio y en primera línea metastásica. La supervivencia media alcanzada con dicho tratamiento es de 12 a 15 meses en promedio. Los avances en el entendimiento y la identificación de alteraciones genéticas en las neoplasias uroteliales han mejorado los resultados a través del desarrollo de terapias dirigidas.

En esta cohorte a partir de la secuenciación de genes clave se identificaron un promedio de 3.2 mutaciones clínicamente significativas por muestra analizada, siendo las más frecuentemente encontradas mutaciones en TERT, TP53, CDKN2A, CDKN2B, HER2, PIK3CA y FGFR3. La *tabla 5* muestra las diferencias en frecuencia de las alteraciones genéticas encontradas en esta cohorte comparada con lo reportado en la literatura internacional.

*Tabla 5. Comparación en la frecuencia de mutaciones.*

<b>Gen</b>	<b>Frecuencia cohorte actual (%)</b>	<b>Frecuencia reportada<sup>1,23,25</sup> (%)</b>
TERT	69	60-80
TP53	41	49
CDKN2A	34	47
HER2	21	7
PIK3CA	17	9-20
FGFR3	17	5-20
PTEN	10	13-58
KRAS	7	6
HRAS	7	5-12
EP300	7	15
FGFR1	3	6
HER3	3	11
EGFR	3	6
AKT	3	1

Se encontró una frecuencia similar de alteraciones en la mayoría de los genes estudiados, siendo una notable diferencia la proporción mayor de pacientes con alteraciones en HER2 con una frecuencia 3 veces mayor que lo reportado en otras series, esto cobra importancia ya que las alteraciones en dicho gen cuentan con terapias dirigidas disponibles. Cabe señalar que hubo también mayor frecuencia de alteraciones en KRAS y AKT y una menor frecuencia de alteraciones en CDKN2A, PTEN, EP300, FGFR1, HER3 y EGFR.

La secuenciación de nueva generación ha permitido un análisis más detallado de las características genómicas del carcinoma urotelial y la identificación de potenciales blancos terapéuticos. Uno de los blancos más prometedores es FGFR3, que codifica para el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos, involucrado en la regulación de la proliferación y angiogénesis. Las alteraciones más comunes de este gen son mutaciones puntuales y fusiones activadoras, que pueden ser sensibles a terapias anti FGFR dirigidas. Si bien dovitinib, un inhibidor múltiple de

tirosin cinasa que incluye FGFR3 no mostró una actividad significativa en pacientes con carcinoma urotelial (en parte por la selección de pacientes y las plataformas genéticas disponibles en el momento), Erdafitinib, un pan-inhibidor FGFR recibió la aprobación por la FDA para su uso en segunda línea en pacientes mutados al demostrar en un ensayo fase II una tasa de respuesta del 40%, una supervivencia libre de progresión de 5.5 meses y una supervivencia global de 13.8 meses.

Otro de los blancos terapéuticos en investigación es la inhibición del blanco de rapamicina. Everolimus fue estudiado en 2 ensayos fase II en pacientes con carcinoma urotelial avanzado, uno de ellos negativo y otro con tasas de control de la enfermedad del 27% y 2 respuestas parciales. A pesar de estos resultados, existe evidencia de que algunas mutaciones en la vía de mTOR son especialmente sensibles al bloque con everolimus, tales como las mutaciones activadoras E2419K y E2014K, así como mutaciones con pérdida de función en TSC1 y NF2.

Los análisis moleculares han demostrado que la vía de señalización del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) están regulados a la alza en algunos tumores uroteliales avanzados. Lapatinib, un inhibidor dual de tirosin cinasa mostró actividad antitumoral en un ensayo fase 2 en pacientes con tumores avanzados con sobreexpresión de EGFR/HER2. Afatinib, otro inhibidor dual, demostró actividad clínica en pacientes refractarios a platino con alteraciones en HER2/HER3.

Respecto a la expresión de PDL-1, en esta serie se reportó un alta expresión en 17% de los casos, cifra similar a los reportado en la literatura del 20%. Se reportó además una tasa de inestabilidad microsatelital del 8% que puede asociarse a una mayor respuesta a la inmunoterapia y finalmente se identificó una carga mutacional alta en el 4% y una carga mutacional intermedia en el 32% de las muestras.



## 10. CONCLUSIONES

El cáncer de vejiga es una neoplasia heterogénea de mal pronóstico que representa un importante problema de salud pública en México. A pesar de los esfuerzos realizados, el tratamiento ha cambiado poco en los últimos años, siendo la quimioterapia basada en platinos el pilar del tratamiento en el contexto perioperatorio y avanzado, con una supervivencia global media de 12 a 15 meses. Recientemente, los avances en la tecnología de secuenciación genómica han permitido la caracterización molecular de dichas neoplasias, lo cual ha aumentado notablemente nuestro entendimiento de la biología tumoral y ha permitido el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos.

El Atlas del Genoma del Cáncer realizó la caracterización molecular del cáncer urotelial, encontrando alteraciones recurrentes en 64 genes, un alta tasa de mutaciones somáticas y un 69% de potenciales blancos terapéuticos. Dichos estudios fueron realizados en población mayoritariamente caucásica. En México y Latinoamérica no existe un registro del panorama mutacional por lo que desconocemos si las características moleculares y comportamiento clínico son similares en nuestra población.

El presente estudio representa el primer reporte de la frecuencia de mutaciones somáticas en una cohorte de pacientes mexicanos. En él se encontraron diferencias tanto demográficas como clínicas respecto a lo publicado previamente en países desarrollados.

Si bien se encontró una frecuencia similar de alteraciones en la mayoría de genes estudiados, se reportó una mayor proporción de alteraciones en el gen HER2, que podría traducirse en el uso de potenciales blancos tales como trastuzumab, lapatinib

y afatinib. Además, se encontró expresión positiva de PDL-1 en más del 50% de las muestras, con un alta tasa de expresión en el 17% de las mismas, además de un porcentaje de inestabilidad microsatelital del 8%, lo que podría traducir en un mayor beneficio del uso de inmunoterapia.

Las fortalezas de este estudio incluyen el análisis mutacional y expresión de PDL-1 del cáncer de vejiga y tracto urinario superior en una muestra de población mexicana que no había sido estudiada previamente, así como el aporte de las características clínicas y demográficas en un lugar donde no existen un adecuado registro epidemiológico. El estudio sienta precedente para ampliar la base de datos tanto a nivel local como nacional y aumentar el número de estudios genómicos en nuestra población que permitan expandir las posibilidades terapéuticas y mejorar los desenlaces oncológicos de los pacientes.

Las debilidades de este estudio incluyen la naturaleza retrospectiva del mismo, el bajo número de pacientes incluidos y la heterogeneidad de los tumores estudiados, ya que se contaba con tumores tanto de vejiga como tracto urinario superior en diferentes etapas clínicas, esto limitó el poder realizar una asociación entre las mutaciones presentes con la respuesta al tratamiento y los desenlaces oncológicos de los pacientes.

Finalmente, la investigación y el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos, así como el progreso en el abordaje basado en biomarcadores permitirá en el futuro cambiar el paradigma del tratamiento y optimizar el tratamiento individualizado de cada paciente con carcinoma urotelial.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, et al. Bladder cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Apr 13;3:17022.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66: 7-30.
3. Willis D, Kamat AM. Nonurothelial bladder cancer and rare variant histologies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29: 237–52.
4. Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol* 2009; 22 (suppl 2): S96–118.
5. Moschini M, D'Andrea D, Korn S, et al. Characteristics and clinical significance of histological variants of bladder cancer. *Nat Rev Urol*. 2017;14(11):651-668.
6. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, et al. Bladder cancer. *Lancet*. 2016;388(10061):2796-2810.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
8. GLOBOCAN 2018. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
9. National Cancer Institute; Surveillance, Epidemiology, and End Result Program (SEER). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>.
10. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011;306(7):737-745.

11. Wong, M.C.S., Fung, F.D.H., Leung, C. et al. *The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. Sci Rep 8, 1129 (2018).*
12. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. editors. *AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Switzerland: Springer, 2017.*
13. *Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol. 2005;48(2):202-206.*
14. Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM, et al. *Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer (European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. J Clin Oncol. 2016;34(16):1945-1952.*
15. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. *Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol. 2000 Sep;18(17):3068-77.*
16. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. *Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol. 2001;19(10):2638-2646.*
17. Yates LR, Seoane J, Le Tourneau C, et al. *The European for Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Glossary. Ann Oncol. 2018 Jan*

- 1;29(1):30-35.
18. Le Tourneau C, Borcoman E, Kamal M. Molecular profiling in precision medicine oncology. *Nat Med.* 2019 May;25(5):711-712.
  19. Aine M, Eriksson P, Liedberg F, et al. Biological determinants of bladder cancer gene expression subtypes. *Sci Rep* 2015; 5: 10957. 52.
  20. Choi W, Porten S, Kim S, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 2014; 25: 152–65.
  21. Shin K, Lim A, Odegaard JI, et al. Cellular origin of bladder neoplasia and tissue dynamics of its progression to invasive carcinoma. *Nat Cell Biol* 2014; 16: 469–78.
  22. McConkey DJ, Choi W, Dinney CP. New insights into subtypes of invasive bladder cancer: considerations of the clinician. *Eur Urol* 2014; 66: 609–10. 57.
  23. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell.* 2017 Oct 19;171(3):540-556.
  24. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013 Aug 22;500(7463):415-21.
  25. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature.* 2014 Mar 20;507(7492):315-22.
  26. Hurst, CD, Platt FM, Taylor CF, Knowles MA. Novel tumor subgroups of urothelial carcinoma of the bladder defined by integrated genomic analysis. *Clin. Cancer Res.* 18, 5865–5877 (2012).
  27. Blaveri E, Brewer JL, Roydasgupta R, et al. Bladder cancer stage and outcome

- by array-based comparative genomic hybridization. *Clin. Cancer Res.* 11, 7012–7022 (2005).
28. Mitra AP, Birkhahn M, Cote RJ. p53 and retinoblastoma pathways in bladder cancer. *World J. Urol.* 25, 563–571 (2007).
29. Cairns P, Evron E, Okami K, et al. Point mutation and homozygous deletion of PTEN/MMAC1 in primary bladder cancers. *Oncogene* 16, 3215–3218 (1998).
30. Platt FM, Hurst CD, Taylor CF, et al. Spectrum of phosphatidylinositol 3-kinase pathway gene alterations in bladder cancer. *Clin. Cancer Res.* 15, 6008–6017 (2009).
31. Askham JM, Platt F, Chambers PA, et al. AKT1 mutations in bladder cancer: identification of a novel oncogenic mutation that can co-operate with E17K. *Oncogene* 29, 150–155 (2010).
32. Tomlinson DC, Baldo O, Harnden P, et al. FGFR3 protein expression and its relationship to mutation status and prognostic variables in bladder cancer. *J. Pathol.* 213, 91–98 (2007).
33. Tomlinson DC, Knowles MA. Altered splicing of FGFR1 is associated with high tumor grade and stage and leads to increased sensitivity to FGF1 in bladder cancer. *Am. J. Pathol.* 177, 2379–2386 (2010).
34. Tomlinson DC, L'Hôte CG, Kennedy W, et al. Alternative splicing of fibroblast growth factor receptor 3 produces a secreted isoform that inhibits fibroblast growth factor-induced proliferation and is repressed in urothelial carcinoma cell lines. *Cancer Res.* 65, 10441–10449 (2005).
35. Rampias T, Vgenopoulou P, Avgeris M, et al. A new tumor suppressor role for the Notch pathway in bladder cancer. *Nat Med.* 2014;20(10):1199-1205.
36. Günes C, Wezel F, Southgate J, Bolenz C. Implications of TERT promoter

- mutations and telomerase activity in urothelial carcinogenesis. Nat Rev Urol. 2018;15(6):386-393.*
37. Slatko BE, Gardner AF, Ausubel FM. Overview of Next-Generation Sequencing Technologies. *Curr Protoc Mol Biol.* 2018 Apr;122(1):e59.
38. Mardis ER. Next-generation DNA sequencing methods. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2008;9:387-402.
39. McCombie WR, McPherson JD, Mardis ER. Next-Generation Sequencing Technologies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9(11):a036798.
40. Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: the future is now. *Cancer Treat Rev.* 2017 Mar;54:58-67.
41. O'Malley D, Yang Y, Boisot S, et al. Immunohistochemical detection of PD-L1 among diverse human neoplasms in a reference laboratory: observations based upon 62,896 cases. *Mod Pathol.* 2019 Jul;32(7):929-942.
42. Bellmunt J, Mullane SA, Werner L, et al. Association of PD-L1 expression on tumor-infiltrating mononuclear cells and overall survival in patients with urothelial carcinoma. *Ann Oncol.* 2015 Apr;26(4):812-7.
43. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1015-1026.
44. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):312-322.
45. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic

- urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10122):748-757.*
46. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, et al. *Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. JAMA Oncol. 2017;3(9):e172411.*
47. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, et al. *Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. J Clin Oncol. 2017;35(19):2117-2124.*
48. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. *First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017;18(11):1483-1492.*
49. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. *Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2017;389(10064):67-76.*
50. Duraiyan J, Govindarajan R, Kaliyappan K. *Applications of immunohistochemistry. J Pharm Bioallied Sci. 2012 Aug; 4(Suppl 2): S307-S309.*
51. VENTANA PD-L1 (SP263). Assay. [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf16/p160046c.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/p160046c.pdf).
52. Liow E, Tran B. *Precision oncology in urothelial cancer. ESMO Open. 2020;5(Suppl 1):e000616.*
53. Pal SK, Rosenberg JE, Hoffman-Censits JH, et al. *Efficacy of BGJ398, a*



- Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with FGFR3 Alterations. Cancer Discov. 2018;8(7):812-821.*
54. *Milowsky MI, Dittrich C, Durán I, et al. Phase 2 trial of dovitinib in patients with progressive FGFR3-mutated or FGFR3 wild-type advanced urothelial carcinoma. Eur J Cancer. 2014;50(18):3145-3152.*
55. *Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2019;381(4):338-348.*
56. *Choudhury NJ, Campanile A, Antic T, et al. Afatinib Activity in Platinum-Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma in Patients With ERBB Alterations. J Clin Oncol. 2016;34(18):2165-2171.*
57. *Oudard S, Culine S, Vano Y, et al. Multicentre randomised phase II trial of gemcitabine+platinum, with or without trastuzumab, in advanced or metastatic urothelial carcinoma overexpressing Her2. Eur J Cancer. 2015;51(1):45-54.*
58. *Powles T, Huddart RA, Elliott T, et al. Phase III, Double-Blind, Randomized Trial That Compared Maintenance Lapatinib Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 1/2-Positive Metastatic Bladder Cancer. J Clin Oncol. 2017;35(1):48-55.*
59. *Seront E, Rottey S, Filleul B, et al. . Phase II study of dual phosphoinositol-3-kinase (PI3K) and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor BEZ235 in patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma. BJU Int 2016;118:408–15.*
60. *Iyer G, Tully CM, Garcia-Grossman IR, et al. Phase 2 study of the pan-isoform PI3 kinase inhibitor BKM120 in metastatic urothelial carcinoma patients. J Clin Oncol 2015;33(Suppl 7):324 abstr 324 10.1200/jco.2015.33.7\_suppl.324*

61. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol.* 2019;37(29):2592-2600.
62. Sweis RF, Heiss B, Segal J, et al. Clinical Activity of Olaparib in Urothelial Bladder Cancer With DNA Damage Response Gene Mutations. *JCO Precision Oncology* 2018 :2, 1-7.
63. Olaparib in Treating Patients With Metastatic or Advanced Urothelial Cancer With DNA-Repair Defects. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03375307.*
64. Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer.* 2016;122(9):1312-1337.
65. Schulz MR, Loomis D. Occupational bladder cancer mortality among racial and ethnic minorities in 21 states. *Am J Ind Med.* 2000;38(1):90-98.

## 11. ANEXOS

### 1. Sistema de estadificación TNM para cáncer de vejiga de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8va edición, 2017.

<b>T</b>	<b>Tumor primario</b>
T0	Sin evidencia de tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no invasivo
Tis	Carcinoma urotelial in situ
T1	Tumor invade lámina propia
T2	Tumor invade la muscular propia
T3	Tumor invade tejido perivesical
T4	Tumor extravesical que invade directamente:
T4a	Próstata, vesículas seminales, útero, vagina
T4b	Pared pélvica, pared abdominal
<b>N</b>	<b>Ganglios linfáticos regionales</b>
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos
N1	Metástasis ganglionar única en la pelvis verdadera (perivesical, obturador, ilíaco interno y externo, o sacro)
N2	Múltiples ganglios regionales en la pelvis verdadera
N3	Metástasis en ganglios ilíacos comunes
<b>M</b>	<b>Metástasis a distancia</b>
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia en:
M1a	Ganglios linfáticos más allá de los ilíacos
M1b	Metástasis a distancia no regionales

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>EC 0a</b>	Ta	N0	M0
<b>EC 0is</b>	Tis	N0	M0
<b>EC I</b>	T1	N0	M0
<b>EC II</b>	T2	N0	M0
<b>EC IIIA</b>	T3	N0	M0
	T4a	N0	M0
	T1-T4a	N1	M0
<b>EC IIIB</b>	T1-T4a	N2, N3	M0
<b>EC IVA</b>	T4b	Cualquier N	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1a
<b>EC IVB</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1b

2. Sistema de estadificación TNM para cáncer de pelvis renal y uréter de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8va edición, 2017.

<b>T</b>	<b>Tumor primario</b>
T0	Sin evidencia de tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no invasivo
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor invade tejido conectivo subepitelial
T2	Tumor invade la capa muscular
T3	Para pelvis renal solamente: Tumor invade más allá de la muscular hacia la grasa peripélvica o parénquima renal Para uréter solamente: Tumor invade más allá de la muscular hacia la grasa periureteral
T4	Tumor invade órganos adyacentes, o a través del riñón hacia la grasa perinéfrica
<b>N</b>	<b>Ganglios linfáticos regionales</b>
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos
N1	Metástasis ganglionar <2 cm en 1 solo ganglio
N2	Metástasis ganglionar >2 cm en 1 solo ganglio, o múltiples ganglios
<b>M</b>	<b>Metástasis a distancia</b>
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>EC 0a</b>	Ta	N0	M0
<b>EC 0is</b>	Tis	N0	M0
<b>EC I</b>	T1	N0	M0
<b>EC II</b>	T2	N0	M0
<b>EC III</b>	T3	N0	M0
<b>EC IV</b>	T4	N0	M0
	Cualquier T	N1, N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

### 3. Frecuencia reportada de alteraciones somáticas en CAUVMI<sup>1</sup>

Gen	Frecuencia (%)	Alteración
<b>Oncogenes</b>		
TERT	60-80	Mutación puntual
E2F3	20	Ganancia o amplificación
PIK3CA	9-20	Mutación puntual
FGFR3	5-20	Mutación puntual, regulación a la alta
MDM2	5-15	Amplificación
HRAS	5-12	Mutación puntual
ERBB3	11	Mutación puntual
CCND1	10	Amplificación
RXRA	9	Mutación
HER2 (ERBB2)	7	Mutación, ganancia, amplificación
EGFR	6	Ganancia, amplificación
FGFR1	6	Amplificación
KRAS	6	Mutación puntual
AKT1	1-3	Mutación puntual
<b>Genes supresores de tumor</b>		
ARID1A	25	Mutación inactivadora
ELF3	8	Mutación inactivadora
APC	6-16	Mutación inactivadora
CDKN1A	14	Mutación inactivadora
EP300	15	Mutación inactivadora
CDKN2A	14	Delección, pérdida de heterocigosidad
TSC1	8-12	Mutación inactivadora
PTEN	13-58	Mutación, delección, pérdida de heterocigosidad
ATM	14	Mutación inactivadora
MDM2	4-9	Ganancia o amplificación
RB1	13	Mutación inactivadora
TSC2	2	Mutación inactivadora