	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-F-43</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>3</b>
	<b>PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>19-04-2024</b>
			<b>Página 1 de 15</b>

### INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO


<b>Nombre del Macroproyecto:</b> Seleccione con una (x)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Investigación en el Instituto Nacional de Cancerología para el Control Integral del Cáncer en Colombia
<input type="checkbox"/>	Implementación Plan Decenal de Salud Pública para el Control del Cáncer Nacional
<b>Título del Proyecto:</b> SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES DE CARCINOMA UROTELIAL DE VEJIGA MÚSCULO INVASIVO NO METASTASICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	
<b>Nombre del Proceso/procedimiento al que pertenece:</b>	<b>Unidades funcionales de tratamiento</b>
<b>Nombre del grupo área que propone:</b>	<b>Grupo Área Unidades Quirúrgicas</b>
<b>Nombre del grupo al que pertenece</b>	<b>Unidad funcional Urología</b>
<b>Línea de investigación en cáncer:</b>	Biología del cáncer
<b>Investigador principal (Nombre y cargo)</b>	<b>Rodolfo Varela – Urología Oncológica</b>
<b>Correo electrónico:</b>	<b>rodolfovarelar@yahoo.it</b>
<b>Teléfonos:</b>	<b>3115321154</b>
<b>Horizonte del Proyecto (tiempo): fecha inicio/fecha final</b>	<b>Fecha de inicio 01 Abril 2025</b> <b>Fecha de finalización 01 Abril 2027</b>
<b>Fuentes de financiación y valor</b>	
<b>Opción 1</b>	<b>\$145.404.000</b>
<b>Opción 2</b>	<b>\$</b>
<b>Opción 3</b>	<b>\$</b>
<b>Valor total del proyecto:</b>	<b>\$145.404.000</b>

**Versión del protocolo** (El primer protocolo corresponde a la versión 01 del protocolo, en caso de presentarse enmiendas al protocolo esta información debe actualizarse cambiando el número de la versión y su fecha)

<b>Número de Versión</b> (Registrar en dos dígitos Ej. 01)	<b>Fecha de la versión</b> (dd/mmm/aaaa)
01	21/03/2025

**CONTRIBUCIÓN DEL PROYECTO AL PLAN DE DESARROLLO INSTITUCIONAL VIGENTE**  
Remítase al siguiente Link: [Plan de Desarrollo Institucional 2023-2026](#)

<b>Misiones cocreadas en el marco de la Red Nacional de Investigación en Cáncer</b>	<b>Seleccionar Misión (X)</b>
<b>Misión 1:</b> En 2040 Colombia habrá eliminado las inequidades en y entre los departamentos del territorio nacional en la mortalidad por todos los cánceres prevenibles, detectables y tratables.	<input type="checkbox"/>

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-F-43</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>3</b>
	<b>PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>19-04-2024</b>
			<b>Página 2 de 15</b>

<b>Misiones cocreadas en el marco de la Red Nacional de Investigación en Cáncer</b>	<b>Seleccionar Misión (X)</b>
<b>Misión 2:</b> Caracterización de la expresión génica de lesiones premalignas en cáncer a través de secuenciación de nueva generación (NGS) con el fin de Identificar biomarcadores y blancos terapéuticos para el desarrollo y adaptación de opciones de tratamiento y difusión nivel poblacional a 2040. (Fases I, II, III y IV de la Medicina traslacional).	
<b>Misión 3:</b> Disminuir en un 30% la incidencia y mortalidad de los 5 cánceres más incidentes en la población colombiana para el año 2040 mediante alianzas multidisciplinarias y colaborativas gubernamentales, departamentales y municipales.	X
<b>Misión 4:</b> Potenciar y escalar la infraestructura y el capital humano para la medicina traslacional como un eje de los servicios de salud oncológicos a 2033.	

<b>Misión Transformativa</b>	<b>Seleccionar Misión (X)</b>
Misión transformativa en salud pública para el control del cáncer	
Misión transformativa de investigación, desarrollo e innovación en cáncer	
Misión transformativa para la docencia y formación del talento humano en salud para el control del cáncer	
Misión transformativa para la atención integral del paciente	X
Misión transformativa para fortalecer el desarrollo corporativo y la formalización del talento humano	

**Nota:** Todo el texto correspondiente a las instrucciones planteadas en cada uno de los apartados de esta Guía debe ser eliminado al momento de presentar la propuesta. Deje únicamente los títulos y subtítulos, y agregue el contenido de la propuesta en el lugar que corresponda.

### TÍTULO DEL PROYECTO


SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES DE CARCINOMA UROTELIAL DE VEJIGA MÚSCULO INVASIVO NO METASTASICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

### TÍTULO CORTO DEL PROYECTO

IX-023872 SUPERVIVENCIA GLOBAL RELACIONADA CON SUBTIPOS MOLECURALES EN CÁNCER DE VEJIGA

### CÓDIGO xRPM

IX-023872

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
Página 3 de 15			

## EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

### I. Investigador Principal o Investigador Principal Administrativo (añadir líneas de ser necesario)

Nombre	Institución	Descripción de la función principal	Horas/mes de dedicación
Rodolfo Varela	Instituto Nacional de Cancerología	Investigador principal	16 horas

### II. Coinvestigadores (añadir líneas de ser necesario)

Nombre	Institución	Descripción de la función principal	Horas/mes de dedicación
Diana Carolina Franco León	Instituto Nacional de Cancerología	Coinvestigador	16 horas
Carmen Lucia Roa	Instituto Nacional de Cancerología	Coinvestigador	16 horas

## OTROS PARTICIPANTES

Miguel Zamir Torres Ibarquén	Instituto Nacional de Cancerología	Asesor metodológico
------------------------------	------------------------------------	---------------------


## RESUMEN EJECUTIVO

El cáncer de vejiga presenta una incidencia alta, ubicándose en el decimoprimer puesto, con mayor frecuencia para el sexo masculino y con tasa de mortalidad de 1.8 por 100.000 habitantes (1). Los principales factores de riesgo establecidos abarcan el tabaquismo, la exposición ocupacional a las sustancias químicas como las pinturas o incluso antecedente de radioterapia pélvica (tumores radio inducidos) (2). Clínicamente se clasifica como no músculo invasivo (70% de los casos) y músculo invasivo (CVMI) (30% de los casos) (3).

Basados en la medicina de precisión se han logrado grandes avances para dirigir tratamientos personalizados. El cáncer de vejiga representa una enfermedad altamente heterogénea, caracterizada por fenotipos histológicos, moleculares y clínicos distintos sin embargo se ha logrado documentar perfiles de expresión del genoma gracias a diferentes grupos de investigación los cuales han logrado clasificar esta patología por subtipos moleculares mediante secuenciación del ARNm. Este tipo de tipificación no se ha podido estandarizar por el alto costo de las pruebas genéticas y falta de estudios para evaluar la reproducibilidad y correlación de cada subtipo. Con base en esto se ha validado la posibilidad de determinar dicha tipificación mediante el uso de inmunohistoquímica al ser una herramienta disponible y de fácil acceso a menor costo (4). La clasificación molecular por inmunohistoquímica se categoriza en 3 grupos: luminal, basal y doblemente negativo.

En el cáncer de vejiga músculo invasivo subtipo basal están predominando marcadores de inmunohistoquímica como las citoqueratinas (CK) 5/6 y 14, marcando células uroteliales basales y células madre, mientras que el cáncer de vejiga músculo invasivo subtipo luminal expresan marcadores de diferenciación terminal, como son CK20, GATA3 y uroplaquinas (5)

Estudios recientes han sugerido que la expresión de marcadores de inmunohistoquímica como son GATA3 y CK5/6 puede identificar subtipos moleculares en el 80-90% de los casos (6). Los CVMI que expresan GATA3 presentaron comportamientos oncológicos menos agresivos y se asociaron con una supervivencia global mejor

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-F-43</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>3</b>
	<b>PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>19-04-2024</b>
<b>Página 4 de 15</b>			

(4) y la expresión de CK5/6 en el carcinoma urotelial se asoció con una peor supervivencia global (7). Sin embargo otros estudios no han encontrado diferencias al analizar la clasificación molecular basado por inmunohistoquímica (5)

El objetivo de este estudio es analizar la supervivencia global de los pacientes con CVMI no metastásicos, en el Instituto Nacional de Cancerología de acuerdo a los subtipos moleculares los cuales determinarán mediante estudios de inmunohistoquímica en las laminas de patología archivadas en el servicio de patología de los pacientes llevados a cistectomía radical

### **PALABRAS CLAVE**

Subtipo molecular, inmunohistoquímica, cáncer de vejiga musculo invasivo no metastásico, supervivencia global

### **1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**


El cáncer de vejiga se ha considerado como una patología heterogénea en gran parte por la identificación de variantes histológicas del carcinoma urotelial y no urotelial, considerándose como la causa de la heterogeneidad tumoral, y con ello reflejando la diversidad relacionada en la composición molecular. Sin embargo se ha establecido dos escenarios: cáncer de vejiga no musculo invasivo y musculo invasivo, este último se caracteriza por presentar alta tasa de progresión oncológica por tanto ofrecer tratamientos quirúrgicos radicales se ha establecido como el tratamiento estándar complementados con esquemas neoadyuvantes y/o adyuvantes. Después de la cistectomía radical cerca del 50 % del los pacientes con cáncer de vejiga musculo invasivo no metastásico presentan recaída local o sistémica desarrollando altas tasas de mortalidad

Según GLOBOCAN en el 2022 se presentó una incidencia 374.467 casos por cáncer de vejiga con una mayor frecuencia en hombres y adicionalmente se ha documentado una mortalidad de 96.156 casos a nivel mundial, llama la atención según predicciones de GLOBOCAN existirá un incremento de la incidencia de la enfermedad entre 2020 y 2040 en África, América Latina y Asia, (8) por el alto consumo de tabaquismo en la población, siendo este uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo oncológico vesical

En Colombia la prevalencia de cáncer de vejiga en 2009 a 2018 fue de 6.0 por 100.000 habitantes, con tendencia al ascenso, siendo más frecuente entre la séptima y octava década y logrando una mortalidad de 1.0 por 100.000 habitantes (9). Sin embargo al traer información mas actualizada según GLOBOCAN en el año 2022 en Colombia se documento una incidencia de cáncer de vejiga de 2.8 por cada 100.000 habitantes con una mortalidad semejante contemplado en 2009 a 2018.

Es por esto que lograr direccionar un esquema donde se incluya la inmunohistoquímica para la clasificación molecular de las patologías de cáncer de vejiga musculo invasivo ofrecería de forma directa ejercer el papel la medicina de precisión en el campo de la urología oncológica y con ellos favorecer tratamientos dirigidos logrando mejores resultados oncológicos. Es importante enfatizar que no existe evidencia a nivel Colombia donde se demuestre estos resultados.

Por tanto, consideramos necesario realizar un estudio capaz de analizar la supervivencia global de los subtipos moleculares por inmunohistoquímica de carcinoma urotelial de vejiga músculo invasivo no metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-F-43</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>3</b>
	<b>PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>19-04-2024</b>
<b>Página 5 de 15</b>			

## 2. JUSTIFICACIÓN

Es importante estadificar a los pacientes identificando factores propios de la enfermedad capaces de desencadenar peores desenlaces. Por tanto, ofrecer un diagnóstico molecular en conjunto con características histopatológicas pueden guiar a planes de tratamientos específicos para cada paciente y así mejorar los resultados oncológicos. Ofrecer un estudio de inmunohistoquímica lograría clasificar molecularmente el cáncer de vejiga musculo invasivo con mayor facilidad mejorando resultados en supervivencia global de la población al ofrecer un tratamiento oncoespecífico (4).

La inmunohistoquímica ha motivado diversos estudios de investigación en el campo de cáncer de vejiga musculo invasivo ya que ha logrado clasificar subtipos moleculares con confirmaciones por secuenciación de nueva generación. Esta clasificación permite definir variantes genómicas propias de cada subtipo, para así analizar la agresividad tumoral en cada escenario. Se debe considerar que la inmunohistoquímica es una herramienta útil, practica, económica y de fácil acceso para ser aplicada en la práctica diaria.


## 3. MARCO TEÓRICO

Con respecto al papel de la medicina de precisión ha permitido clasificar al cáncer de vejiga musculo invasivo en subtipos moleculares basados en expresión de ARN validando biomarcadores, resaltando la importante heterogeneidad molecular que presenta. Estudios iniciales se remonta en 2003 sin embargo los primeros indicadores clínicos se reflejaron hasta el 2014 con el TCGA de cáncer de vejiga al realizar un análisis genómico integrado de 131 paciente con cáncer de vejiga musculo invasivo, documentando alrededor de 302 mutaciones siendo recurrentes 32 genes (10) definiendo expresiones de genes comunes logrando definir diversos subgrupos moleculares, lo cual surgió la necesidad en los diversos grupos de investigación como son Universidad de Carolina del Norte UNC, el Instituto Baylor, el Centro Oncológico MD Anderson MDA, Lund y el grupo de consenso, a documentar sistemas de clasificación moleculares basados en 1750 perfiles transcriptómicos de CVM1 (11)

Se ha podido lograr agrupar los subtipos moleculares en 3 grandes grupos luminal, basal y doble negativo, destacando que los tumores luminales se presentan en mayor prevalencia y cursan con mejores tasas de supervivencias globales sin embargo caracterizándose como quimio resistentes requiriendo manejos alternos, mientras que los tumores basales son en menor proporción y de peor pronóstico pero con mejores respuesta con terapias complementarias como es la quimioterapia o inmunoterapia, y el grupo restante el doble negativo se ha documentado una estrecha relación con variantes neuroendocrinos.

Esta clasificación molecular ha permitido identificar variaciones genéticas propias para ofrecer tratamientos dirigidos sin embargo realizar análisis de secuenciación de nueva generación representan un costo elevado y bajas posibilidades en el acceso. Por esto la investigación se ha centrado en evaluar el papel de marcadores de inmunohistoquímica para facilitar la clasificación de subtipos en cáncer de vejiga musculo invasivo. Se ha podido correlacionar clasificaciones genéticas con histopatologías logrando una concordancia de la clasificación molecular hasta del 83,9% pero con discordantes en el 16,1% principalmente en subtipos luminales (12)

Para poder analizar esta información debemos definir que existen marcadores de inmunohistoquímica propios de tejido urotelial sano. El urotelio está comprendido por 3 tipos de células, las primeras en su parte apical llamadas células luminales, seguidas por células intermedias y finalizando las células basales ubicadas en intimo contacto con la capa de lámina propia de la vejiga. Esta determinación celular ha identificado la prevalencia de marcadores de inmunohistoquímica propios de cada segmento, por ejemplo en las células luminales está presente CK20 y uroplaquinas, en cambio en las células basales están presentes el p63, 34βE12 (citoqueratinas de alto peso molecular CK1, CK5, CK10 y CK14), CK5/6 y CD44 (13)

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-F-43</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>3</b>
	<b>PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>19-04-2024</b>
<b>Página 6 de 15</b>			

El uso de la inmunohistoquímica como alternativa para la clasificación de subtipos moleculares en cáncer de vejiga músculo invasivo es eficaz pero controvertido dado la variabilidad de los resultados de los estudios y la baja evidencia científica, sumándoles las diferencias de las tinciones de las muestras e interpretaciones de los observadores, sin embargo a la fecha se ha establecido marcadores de inmunohistoquímicas propios en subtipos moleculares luminales como son GATA3, CK20 y basales CK5/6 y CK 14 (14)

#### 4. ESTADO DEL ARTE

En el cáncer de vejiga músculo invasivo no metastásico el tratamiento estándar es la cistectomía radical la cual proporciona una supervivencia global a 5 años del 50 % de los pacientes, adicionando a este manejo se ve influenciado papel de la quimioterapia neoadyuvante como manejo complementario ya que ha demostrado un incremento de la supervivencia global de hasta el 8% a 5 años (2). Sin embargo, la evidencia ha ratificado que no todos los casos responden igual frente al tratamiento, experimentando incluso toxicidades graves que podrían retrasar un manejo quirúrgico, limitando el control de la enfermedad. En la práctica se ha documentado que el esquema neoadyuvante solo es eficaz en el 30-40% de los casos (15)

La agrupación de los subtipos moleculares en cáncer de vejiga músculo invasivo permitió determinar variaciones biológicas y comportamientos tumorales en cuanto a agresividad, pronóstico y progresión de la enfermedad haciendo énfasis en inestabilidad genómica con una alta tasa de mutación que lo caracteriza. Al tener el cáncer de vejiga un comportamiento heterogéneo es vital lograr una clasificación molecular para predecir respuestas clínicas y proporcionar manejo personalizados. Estas diferencias en las propiedades biológicas podrían determinar sensibilidades y resistencias a las terapias médicas.

Con relación a los subtipos moleculares el cáncer de vejiga con mayor prevalencia es el luminal, catalogándose con mejores tasas de supervivencias globales, con índices de carcinoma in situ (CIS) asociados bajos y dado su patrón mutacional limitando una mejor respuesta con terapias neoadyuvantes basadas en platinos (16). Choi y col pudieron definir la expresión génica de PPAR y mutaciones de *FGFR* en este grupo, considerando tener mejores respuesta oncológica con esquemas dirigidos a PPAR y FGFR (15) sin embargo a la fecha los estudios están en curso. En los tumores basales se asocian en gran parte con diferenciaciones escamosas, con alta prevalencia de CIS y pobres supervivencias globales, catalogando en estos pacientes mejores respuestas objetivas con esquemas de quimioterapias neoadyuvantes. (16). Con relación a aquellos tumores clasificados como doble negativo presentan un comportamiento similar a neuroendocrino con peores resultados oncológicos (17)


Ya aclarando la importancia de realizar una clasificación molecular de los subtipos de cáncer de vejiga basado en marcadores de inmunohistoquímica, es importante realizar un análisis frente a nuestra población para así poder correlacionar las directrices internacionales

#### 5. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

**Objetivo general:** Analizar la supervivencia global de los paciente de INC con cáncer de vejiga músculo invasivo no metastásicos según la clasificación de subtipos moleculares por inmunohistoquímica de muestra de cistectomía radical en bloques fijadas en formol e incluidas en parafina

##### Objetivos específicos:

- Describir las características demográficas de la población
- Describir las características clínico patológicas de los subtipos moleculares
- Determinar una asociación entre características demográficas y supervivencia global de los subtipos moleculares
- Identificar factores que están relacionados con la supervivencia global con relación a los subtipos moleculares

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-F-43</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>3</b>
	<b>PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>19-04-2024</b>
	<b>Página 7 de 15</b>		

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1 Diseño del estudio Observacional analítico tipo cohorte

**6.2 Sujetos de estudio:** Pacientes con cáncer de vejiga musculo invasivo no metastásico llevados de cistectomía radical que presentaron seguimiento integral en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2012 al 2022 en quienes se realizará un estudio inmunohistoquímico a las láminas de patológicas disponibles en el banco de muestras del servicio de patología

**Tipo de muestreo:** Muestra no probabilística

**Muestra estimada:** Se recolectara una base de datos de aquellos pacientes con cáncer de vejiga musculo invasivo no metastásico llevados de cistectomía radical con los códigos cups 577309 y 577307 entre los años 01 enero 2012 al 31 diciembre 2022 para evaluar una supervivencia global a 3 años .Muestra estimada 200 paciente de los cuales se analizaran aquellos que presentan los criterios de inclusión completos del estudio

#### **Criterios de inclusión**

Pacientes mayores de 18 años

Pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo no metastásico llevados a cistectomía radical en el INC  
Pacientes con bloques de parafina y placas histológicas disponibles en el banco de muestras del servicio de patología para realización de inmunohistoquímica

#### **Criterio de exclusión**

Pacientes con estadio pT0 pTa y pT1 posterior a la cistectomía radical

Pacientes que fallecieron a los 30 días posteriores a la cirugía

Pacientes con otra neoplasia no controlada y diagnosticada en los dos años previos

### 6.3 Descripción de las intervenciones (si aplica): No aplica

### 6.4 Procedimientos del estudio:

**Recolección de datos:** Recolección de datos a partir de revisión de historias clínicas en el sistema SAP del Instituto Nacional de Cancerología


**Paciente:** Cáncer de vejiga musculo invasivo no metastásico llevados a cistectomía radical que tengan laminas de patología en el archivo de patología, para aplicar marcadores de inmunohistoquímica y lograr la clasificación molecular

**Análisis de la muestras:** Se realizara por microarreglos de tejidos y/o patólogo experto un estudio para determinar la presencia o ausencia del marcador de inmunohistoquímica en las muestras fijadas con formol incluidas en parafina de los pacientes

**Instrumentos para el almacenamiento de datos :** REDCap, la recolección de datos será registrada por un coinvestigador

**Certificación de defunción:** plataforma ADRES

### 6.5 Sitios de investigación: Instituto Nacional de Cancerología


	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-F-43</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>3</b>
	<b>PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>19-04-2024</b>
<b>Página 8 de 15</b>			

**6.6 Aseguramiento y control de la calidad:** Todos los proyectos de investigación institucionales que sean aprobados por el Comité de Ética e Investigaciones del INC serán cubiertos por el sistema de monitoria a la investigación institucional en sus fases de pre-estudio, ejecución y cierre.


**6.7 Plan de análisis por cada objetivo específico:**

OBJETIVO ESPECÍFICO	PLAN DE ANÁLISIS
Describir las características demográficas de la población	Las variables cualitativas serán descritas mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas. En cambio, las variables cuantitativas serán descritas mediante la media y la desviación estándar en caso de cumplir con los parámetros de normalidad, en caso contrario se utilizarán estimadores más robustos como la mediana y la desviación mediana absoluta.
Describir las características clínico patológicas de los subtipos moleculares	Las variables cualitativas serán descritas mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas. En cambio, las variables cuantitativas serán descritas mediante la media y la desviación estándar en caso de cumplir con los parámetros de normalidad, en caso contrario se utilizarán estimadores más robustos como la mediana y la desviación mediana absoluta.
Comparar la supervivencia entre diferentes grupos de pacientes según los subtipos moleculares,	La evaluación de la supervivencia global será estimada mediante las curvas de Kaplan Meier y la comparación entre categorías de las variables de interés será estimará mediante el estadístico de Log-Rank test. El punto de corte será la supervivencia a 3 años.
Identificar factores que están relacionados con la supervivencia global de los subtipos moleculares	Se realizará un análisis de supervivencia mediante la regresión de Cox (previa verificación del cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales) para estimar el efecto de los factores sociodemográficos y clínicos sobre la supervivencia de los pacientes. Se tendrá en cuenta los datos obtenidos en los análisis descriptivos para determinar las variables del modelo y en caso de ser necesario métodos de selección de variables hacia adelante o hacia atrás. Finalmente se utilizarán el cociente de riesgos (HR) como medidas de asociación.


Variable	Definición operativa	Naturaleza	Nivel operativo
Edad	Edad en años cumplidos	Continua	Años

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-F-43</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>3</b>
	<b>PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>19-04-2024</b>
<b>Página 9 de 15</b>			

ECOG	Prequirúrgico, Registrado en historia clínica	Cualitativa Ordinal	0- ECOG 0 1- ECOG 1 2- ECOG 2 3- ECOG 3 4- ECOG 4
Sexo	Registrado en historia clínica	Cualitativa Nominal dicotómica	0-femenino 1-masculino
pT cancer de vejiga	Estadio patológico tumoral de pieza quirúrgica	Cualitativa ordinal	0- T0 1- Ta 2- Tis 3- T1 4- T2a 5- T2b 6- T3a 7- T3b 8- T4a 9- T4b
pN cancer de vejiga	Estadio patológico ganglionar de pieza quirúrgica	Cualitativa Ordinal	0- N0 1- NX 2- N1 3- N2 4- N3
pT cancer de próstata	Estadio patológico tumoral de pieza quirúrgica	Cualitativa Ordinal	0-T0 1-T2 2.T3a 3-T3b 4-T4 5- No aplica
Cáncer de vejiga urotelial	Pieza quirúrgica	Cualitativa nominal dicotómica	0-NO 1-SI
Variante anatómica urotelial	Pieza quirúrgica	Cualitativa Ordinal	0-No 1-Diferenciación escamosa (%) 2-Diferenciación glandular (%) 3-Micropapilar 4-Sarcomatoide 5-Celula pequeña 6-Neuroendocrino 7-Plasmocitoide 8-Urotelial puro 9-Micronodular
Cancer vejiga no urotelial	Pieza quirúrgica	Cualitativa nominal dicotómica	0-NO 1-SI
Variantes anatómica no urotelial	Pieza quirúrgica	Cualitativa Ordinal	0-Carcinoma urotelial 1-Carcinoma escamocelular 2- Adenocarcinoma

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-F-43</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>3</b>
	<b>PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>19-04-2024</b>
<b>Página 10 de 15</b>			

			3-Sarcoma 4-Linfoma 5-Melanoma 6-Neuroendocrino
Carcinoma urotelial in situ CIS	Pieza quirúrgica	Cualitativa nominal dicotómica	0-NO 1-SI
Fecha de la cirugía	Registrado en historia clínica		DIA/MES/AÑO
Fecha de la muerte	Registrado en historia clínica o en ADRES		DIA/MES/AÑO
Fecha del ultimo seguimiento	Registrado en historia clínica		DIA/MES/AÑO
Paciente vivo	Registrado en historia clínica	Cualitativa nominal dicotómica	0-NO 1-SI
Paciente muerto	Registrado en historia clínica o en ADRES	Cualitativa nominal dicotómica	0-NO 1-SI
Paciente perdido	Registrado en historia clínica	Cualitativa nominal dicotómica	0-NO 1-SI
Tiempo a recaída tumoral	Tiempo a recaída tumoral. en meses post cistectomía radical	Continua	Números enteros
Órgano de recaída tumoral	Documentado por imágenes convencionales TAC / RMN /GGO	Cualitativo ordinal	0- Ninguno 1- Pulmón 2-Ganglios retroperitoneales 3- Ganglios pélvicos 4- Hueso 5- Tracto urinario superior: Riñón y/o uréter 6- Otros
Subtipo molecular	Pieza quirúrgica	Cualitativo nominal	0-Luminal 1-Basal 2-Doble negativo
GATA3	Pieza quirúrgica	Cualitativa nominal dicotómica	0-NO 1-SI
CK 20	Pieza quirúrgica	Cualitativa nominal dicotómica	0-NO 1-SI
CK 5/6	Pieza quirúrgica	Cualitativa nominal dicotómica	0-NO 1-SI
CK 14	Pieza quirúrgica	Cualitativa nominal dicotómica	0-NO 1-SI
Quimioterapia neoadyuvante	Registrado en historia clínica	Cualitativa nominal dicotómica	0-NO 1-SI
Esquema neoadyuvancia	Registrado en historia clínica	Cualitativa Ordinal	0. MVAC 1. GEM-CIS 2. GEM-CARBO 3. Inmunoterapia
Numero de ciclos de quimioterapia neoadyuvante	Registrado en historia clínica	Continua	Números enteros

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-F-43</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>3</b>
	<b>PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>19-04-2024</b>
<b>Página 11 de 15</b>			

Quimioterapia adyuvante	Registrado en historia clínica	Cualitativa nominal dicotómica	0-NO 1-SI
Esquema adyuvante	Registrado en historia clínica	Cualitativa Ordinal	0. MVAC 1. GEM-CIS 2. GEM-CARBO 3. Inmunoterapia
Numero de ciclos de quimioterapia adyuvante	Registrado en historia clínica	Continua	Números enteros

## 7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los investigadores declaran que están familiarizados con las normas para investigación en seres humanos basados en el Código de Núremberg, el Reporte Belmont y la Declaración de Helsinki y expresan que respetarán la confidencialidad de los pacientes ya que los datos de pacientes serán recopilados de manera sistemática y únicamente en el Sistema de historia clínica del Instituto Nacional de Cancerología, el cual sólo puede ser revisado en sus instalaciones. Así mismo la base de datos resultante de la recopilación de los datos será administrada única y exclusivamente por los participantes de la investigación en RedCap sin usar los nombres identitarios de los pacientes ni su documento de identidad. Se contará únicamente con el número de historia clínica del INC.

Según el Artículo 11 de la Resolución N.º 008430 de 1993 (expedida por el Ministerio de Salud de Colombia) esta investigación se clasifica como sin riesgo, ya que se basa en la revisión de historias clínicas y no incluye intervenciones ni modificaciones intencionales de variables biológicas, fisiológicas o psicológicas. La identidad de las pacientes no será registrada en las bases de datos ni se mencionará en el análisis de la información o en los informes de los resultados. Por lo tanto, no se requiere consentimiento ni asentimiento informado para la inclusión de las participantes en el estudio.


## 8. PRODUCTOS ESPERADOS DE LA INVESTIGACIÓN

### 8.1 Relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos:

Producto esperado	Indicador
Artículo publicado en revista indexada (ISI)	# 1
Patente (especifique el tema)	No aplica

### 8.2 Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional:

Producto esperado	Indicador
Convenio Marco de Cooperación Científica Interinstitucional, entre el INC y otra institución (de carácter público o privado)	No aplica

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-F-43</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>3</b>
	<b>PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>19-04-2024</b>
<b>Página 12 de 15</b>			

Formación de talento humano en el marco del proyecto de investigación.	Trabajo de grado
--	------------------

### 8.3 Dirigidos a la apropiación social del conocimiento:

Producto esperado	Indicador
Ponencias en eventos científicos	# 1

## 9. IMPACTO ESPERADO DE LA INVESTIGACIÓN

Tipo de Impacto esperado	Descripción	Plazo (años) después de finalizado el proyecto: corto (1-4), mediano (5-9), largo (10 o más)
Impacto científico y tecnológico al Incluir la clasificación de subtipos moleculares basados en inmunohistoquímica en paciente con cáncer de vejiga	papel de la medicina de precisión enfocada en manejos y resultados oncoespecíficos	Corto

## 10. POSIBLES RIESGOS Y DIFICULTADES EN EL DESARROLLO DEL ESTUDIO


Al ser un estudio observacional retrospectivo tipo cohorte se exponen los siguientes sesgos

- Sesgo de selección al no ser un estudio aleatorizado
- Sesgo de información al ser un estudio retrospectivo
- Sesgo de detección en la evaluación de resultados

Este estudio tiene ciertas limitaciones, una de la mas importantes esta enfocada en la disponibilidad y el procesamiento de las muestras adicionalmente en la interpretación de los marcadores de inmunohistoquímica ya que es operador dependiente y pueda producir resultados diferentes. Al ser un estudio retrospectivo permiten generar hipótesis, pero su validez debe ser confirmada mediante estudios prospectivos para garantizar su certeza.

## 11. REFERENCIAS


1. Global Cancer Statistics GLOBOCAN 2022..
2. EAU. Guidelines, Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer; 2024.
3. Netto GJ. Diagnostic Immunohistochemistry, Immunohistology of the Bladder, Kidney, and Testis. Sixth Edition ed.: Elsevier, Chapter 17; 2022.

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-F-43</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>3</b>
	<b>PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>19-04-2024</b>
		<b>Página 13 de 15</b>	

4. Jangir H. Prognostic stratification of muscle invasive urothelial carcinomas using limited immunohistochemical panel of Gata3 and cytokeratins 5/6, 14 and 20. *Ann Diagn Pathol.* 2019; 43: p. 151397.
5. Ravanini JN. Combined use of immunohistochemical markers of basal and luminal subtypes in urothelial carcinoma of the bladder: Association with clinicopathological features and outcomes. *Clinics (Sao Paulo).* 2021;; p. Apr 16;76:e2587.
6. Bejrananda T. Impact of immunohistochemistry-based subtyping of GATA3, CK20, CK5/6, and CK14 expression on survival after radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *Sci Rep.* 2021;; p. Oct 27;11:21186.
7. Hashmi AA. Cytokeratin 5/6 expression in bladder cancer: association with clinicopathologic parameters and prognosis. *BMC Res Notes.* 2018 ;; p. Mar 27;11:207.
8. Jubber I. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. *European Urology.* August 2023.
9. Ortiz MYR. PREVALENCE AND MORTALITY OF BLADDER CÁNCER IN COLOMBIA 2009-2019. Universidad El Bosque. 2020.
10. Network CGAR. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature.* 2014.
11. Kamoun A. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2020.
12. Weyerer V. Prognostic impact of molecular muscle-invasive bladder cancer subtyping approaches and correlations with variant histology in a population-based mono-institutional cystectomy cohort. *World J Urol.* 2021;; p. Jul 14;39(11):4011–4019.
13. Ming Zhou GJNyJE. Anatomy and histology of the urinary bladder, *Uropathology Second Edition* ; 2022.
14. Queipo FJ. Immunohistochemistry subtyping of urothelial carcinoma is feasible in the daily practice. *Virchows Archiv.* 2022.
15. Choi W. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell.* 2014.
16. Seiler R. Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol.* 2017.
17. Inamura. Bladder Cancer: New Insights into Its Molecular Pathology. *Cancers.* 2018.

## 12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

**Tabla 1: Cronograma**

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-F-43</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>3</b>
	<b>PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>19-04-2024</b>
<b>Página 14 de 15</b>			


Fase	Nombre de la actividad	Horizonte del proyecto en meses		Duración		Responsable
		Mes inicio	Mes fin	# horas por mes	# Meses	
Fase de Pre-estudio	Actividades encaminadas a la emisión del acta de inicio	1	2	16	2	RV-DF-CR
Fase de Ejecución	Revisión de fuentes secundarias (historias clínicas, bases de datos, registros fílmicos, muestras de tejidos, registros imagenológicos u otras)	3	5	16	3	DF
	Selección de las unidades de análisis	6	7	16	2	DF-MT
	Procesamiento de muestras biológicas	8	9	16	2	DF-CR
	Aplicación de encuestas/realización de grupos focales	NA	NA	NA	NA	
	Análisis de datos (elaboración de las salidas del análisis (tablas, gráficos, esquemas, etc.))	10	14	16	5	RV-DF-CR-MT
	Elaboración y sometimiento de productos (manuscritos científicos-ponencias)	15	17	16	3	RV-DF-CR-MT
Fase de Cierre	Aprobación de productos (manuscritos científicos-ponencias)	18	19	16	2	RV-DF-CR-MT
	Elaboración y sometimiento del informe final.	20	22	24	3	RV-DF-CR-MT
	Disposición final de archivos	23	24	16	2	RV-DF-CR
	Disposición final base de datos	23	24	16	2	RV-DF-CR
	Disposición final muestras biológicas	23	24	16	2	RV-DF-CR
	Cierre definitivo del estudio	23	24	24	2	RV-DF-CR

### 13. PRESUPUESTO DEL PROYECTO

Corresponde a la descripción del presupuesto, teniendo en cuenta las fuentes de financiación, rubros, descripción del bien o servicio, año de requerimiento, cantidades y valor de la necesidad, los cuales deben ser registrados en el formato: [GSI-P06-F-13 PRESUPUESTO TOTAL DE LA PROPUESTA POR FUENTES DE FINANCIACIÓN Y PERIODOS DE TIEMPO](#)

<<Nombres y Apellidos>>

Firma Digital del Investigador Principal

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-F-43</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>3</b>
	<b>PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>19-04-2024</b>
<b>Página 15 de 15</b>			

Proyectos que solicitan financiación del INC, deben adicionar esta firma (cuando aplica), de lo contrario eliminarla.

<<Nombres y Apellidos>>

Firma Digital del Gestor de Proyectos

VERSIÓN	FECHA DE ACTUALIZACIÓN	DESCRIPCIÓN DE ACTUALIZACIÓN	RESPONSABLE OYM
1	20-02-2020	Versión inicial del documento	Elizabeth Romero Rodríguez
2	28-02-2022	Se incorpora en la portada: ajustes en las variables de, horizonte del proyecto, campo de versión y fecha del protocolo, descriptores de ejemplo para las tablas, así como firmas de los involucrados.	Elizabeth Romero Rodríguez
3	19-04-2024	Se requiere actualizar el formato de presentación de proyecto, dado que se cambiaron las líneas de investigación por misiones trasformativas, quedando incluidas las misiones cocreadas de la Red Nacional del Cáncer y las misiones trasformativas del PDI 2023-2026.	Elizabeth Romero Rodríguez

**"TODA VERSIÓN IMPRESA DE ESTE DOCUMENTO SE CONSIDERA DOCUMENTO NO CONTROLADO"**

ELABORÓ		REVISÓ		APROBÓ	
Cargo:	Profesional Universitario	Cargo:	Coordinadora	Cargo:	Coordinadora
Dependencia:	Oficina Asesora de Planeación y Sistemas	Dependencia:	Grupo Área de Investigaciones	Dependencia:	Grupo Área de Investigaciones
Fecha:	19-04-2024	Fecha:	19-04-2024	Fecha:	19-04-2024