



## O-128 - INFLUENCIA DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA EN LA RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA DEL COLANGIOCARCINOMA PERIHILIAR RESECABLE: UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL

López López, Victor<sup>1</sup>; Lladó, Laura<sup>2</sup>; López Andújar, Rafael<sup>3</sup>; López Baena, Jose Ángel<sup>4</sup>; Sabater, Luis<sup>5</sup>; Pacheco, David<sup>6</sup>; Dopazo, Cristina<sup>7</sup>; Robles Campos, Ricardo<sup>1</sup>

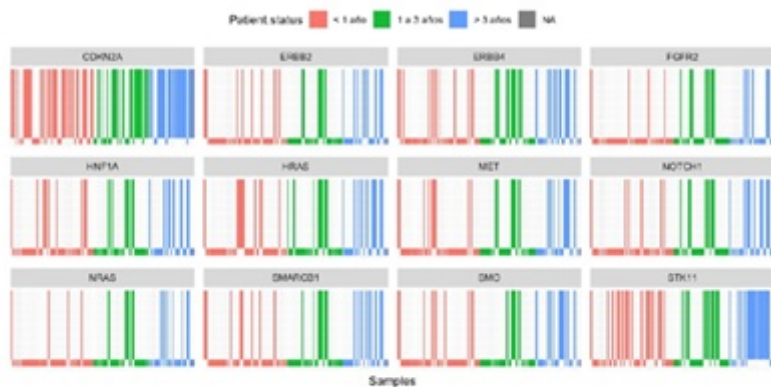
<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; <sup>2</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat; <sup>3</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia; <sup>4</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; <sup>5</sup>Hospital Clínico Universitario, Valencia; <sup>6</sup>Hospital Universitario Río Ortega, Valladolid; <sup>7</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

### Resumen

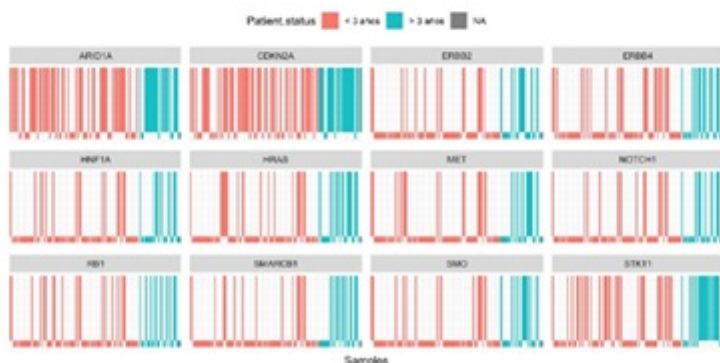
**Objetivos:** Correlacionar la influencia de las mutaciones y marcadores genéticos de las piezas quirúrgicas con la supervivencia de los pacientes intervenidos de colangiocarcinoma perihiliar de los hospitales incluidos. Para ello, se analizaron aquellos pacientes sometidos a la resección tumoral para ver la influencia de las mutaciones y marcadores genéticos con los resultados de recurrencia y supervivencia.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional y retrospectivo en 140 pacientes intervenidos por colangiocarcinoma perihiliar entre 2003 y 2023 en 10 hospitales españoles. Se extrajo ARN de tejido tumoral fijado en parafina, y se emplearon qRT-PCR y secuenciación NGS con un panel personalizado para evaluar la expresión genética. Este panel combina los 207 *hotspots* incluidos en el panel comercial Ion AmpliSeq™ Cancer Hotspot Panel v2, junto con la secuenciación de los exones de ARID1A, ERBB3 y CDKN2B. Se aplicaron análisis estadísticos y modelos predictivos para relacionar variantes con recurrencia y supervivencia a corto y largo plazo. Para seleccionar las variantes de mayor interés, recogimos aquellas que se encontraban al menos en un 5% de los pacientes. Además, se estratificaron las variantes con cortes temporales a 1 año y 3 años.

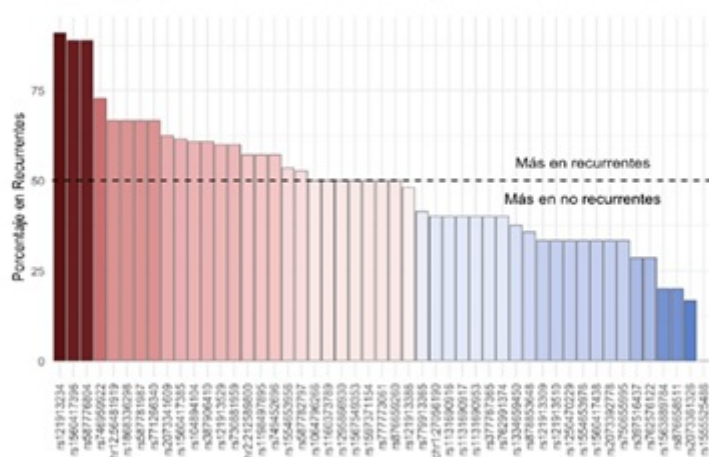
**Resultados:** Se identificaron 24.108 variantes, seleccionándose 5.053 por su relevancia potencial. Algunos mostraron una tendencia sugerente, siendo el más llamativo el gen HRAS con  $p = 0,065$ . En cuanto a la supervivencia global, variantes en los genes STK11 y SMO se asociaron estadísticamente a los pacientes supervivientes. Si nos enfocamos en la supervivencia por debajo de 1 año, ninguno de los genes superó al umbral de significación, siendo NOTCH1, FGFR2 y NRAS los genes más próximos. No obstante, si ampliamos la supervivencia, variantes en STK11, SMO, HRAS y CDKN2a son significativamente más frecuentes en la población que superó los 3 años (fig. 1a-b). Tras aplicar los modelos predictivos, las variantes rs121913234, rs1560417396 y rs587776804 mostraron una fuerte asociación estadística con la recurrencia. En el caso de la supervivencia por debajo del 1 año, el algoritmo XGBoost destacó las variantes rs762576122, rs1554653976, rs878853648 y rs1563889784 como potencialmente relevantes (fig. 1c).



A) Asociación con la supervivencia en genes de especial interés en el colangiocarcinoma.



B) Supervivencia con corte a 3 años en genes de especial interés.



C) Porcentaje de las variantes de interés en los pacientes con recurrencia.

**Conclusiones:** Este estudio expone que existen patrones mutacionales recurrentes en la oncogénesis del colangiocarcinoma perihiliar, con predominio de los genes ARID1A, ERBB3, TP53, SMAD4 y KIT. Sin embargo, el número de variantes presentes no tienen impacto significativo tanto en la recurrencia como en la supervivencia global, a 1 año y a 3 años; lo cual apunta a la existencia de mutaciones clave en la aparición del colangiocarcinoma perihiliar. Además, en nuestro análisis hemos descrito que las variantes en los genes STK11, SMO, HRAS y CDKN2A son más frecuentes en el subgrupo con menor recurrencia y más supervivencia en términos globales y a 3 años. Mientras que, en el lado opuesto, variantes de CDKN2A, ATXN3L y STK11 se asocian a un curso clínico más desfavorable a largo plazo. Estos hallazgos indican la relevancia del perfil genético del colangiocarcinoma en su evolución clínica a largo plazo.