

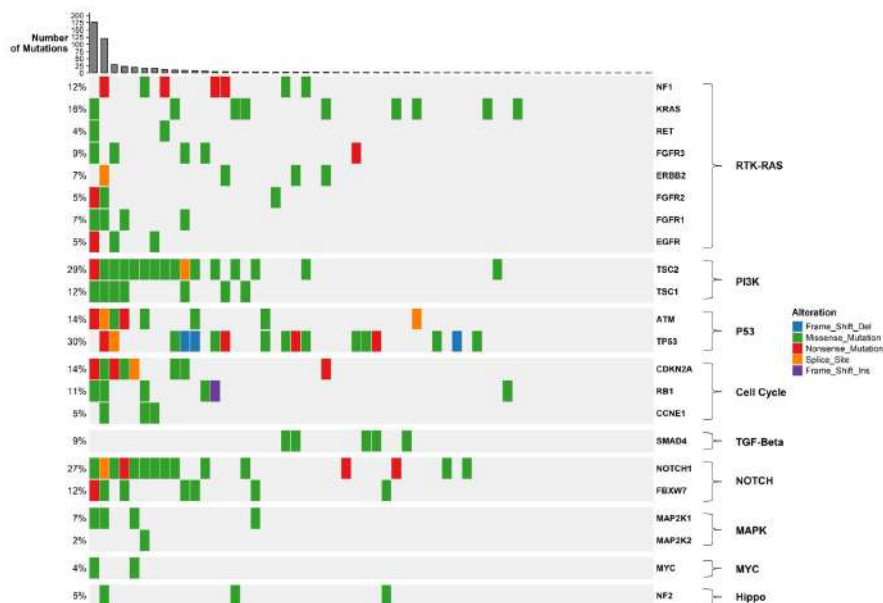
# # 82 CARACTERIZACIÓN GENÓMICA DEL CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR EN PACIENTES CHILENOS MEDIANTE SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN: HALLAZGOS Y OPORTUNIDADES TERAPÉUTICA

congastro2025-82

José I. Erices<sup>1</sup>, Evelin González<sup>2</sup> Marcela Salgado<sup>3</sup>, Carol Barahona Ponce<sup>4</sup>, Valentina Gárate-Calderón<sup>1,4</sup>, Pablo Baez- Benavides<sup>5</sup>, Jessica Toro<sup>1</sup>, Matias Freire<sup>6</sup>, Gonzalo Sepulveda<sup>6</sup> Fernanda Morales<sup>1</sup>, Justo Lorenzo Bermejo<sup>4</sup>, Ricardo Armisen<sup>2,6</sup> and Katherine Marcelain<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Oncología Básico Clínico, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago 8380000, Chile. <sup>2</sup>Centro de Genética y Genómica, Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago 7610507, Chile. <sup>3</sup>Departamento de Tecnología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago 8380000, Chile. <sup>4</sup>Statistical Genetics Research Group, Institute of Medical Biometry, Heidelberg University, 69120, Heidelberg, Germany. <sup>5</sup>Centro de Informática Médica y Telemedicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago 8380000, Chile. <sup>6</sup>CORFO Center of Excellence in Precision Medicine, Pfizer Chile, Santiago 8380000, Chile. <sup>7</sup>Centro para la Prevención y el Control del Cáncer, CECAN, Universidad de Chile, Santiago 8380000, Chile

**INTRODUCCIÓN:** El cáncer de vesícula biliar (CVB) es una neoplasia maligna agresiva cuya incidencia y mortalidad varían geográficamente, con Chile, Perú y Bolivia entre los países más afectados. La ausencia de terapias dirigidas específicas resalta la necesidad de explorar nuevas estrategias. **OBJETIVO:** En este estudio, caracterizamos el perfil genómico del CVB en una cohorte chilena mediante secuenciación de nueva generación (NGS), para identificar mutaciones conductoras, variantes accionables y posibles blancos terapéuticos. **METODOLOGÍA:** Se secuenciaron 56 tumores usando un panel de 161 genes, y las variantes se clasificaron según su relevancia terapéutica con Cancer Genome Interpreter (CGI). La ascendencia genética se estimó con Admixture y se evaluó su asociación con mutaciones somáticas. **RESULTADOS:** Se detectaron 535 mutaciones en 44 muestras, siendo TP53 el gen más frecuente, seguido por TSC2, NOTCH1 y KRAS. En total se identificaron 121 variantes accionables, principalmente en ATM, BRCA1/2, EGFR y ERBB2. Una mayor proporción de ascendencia amerindia se asoció a menor carga mutacional, pero con mayor frecuencia de alteraciones en TP53. El análisis comparativo con cohortes de Japón, Singapur y EE.UU. reveló patrones mutacionales distintos, reforzando la necesidad de estudios regionales para comprender la etiopatogenia del CVB. **CONCLUSION:** Estos hallazgos evidencian oportunidades terapéuticas basadas en perfiles genómicos específicos en pacientes chilenos, aunque requieren validación en cohortes más amplias para consolidar su aplicabilidad clínica en Chile y LATAM.



Gene	Alterations	Drugs	Cancer	Effects
<i>ATM</i>	W57*, E390K, L508F, E1346K, C1495Y, L1524F, L1562*, A1954V, W2091*, V3671M, L2885F, L2952F	• Olaparib (PARP inhibitor)	Prostate adenocarcinoma	Responsive
<i>BRC1</i>	D1872N, E1304K, E1148K	• Talazoparib (PARP inhibitor) • Niraparib (PARP inhibitor) • Olaparib (PARP inhibitor) + Bevacizumab (VEGF mAb inhibitor) • Rucaparib (PARP inhibitor)	Breast adenocarcinoma Ovary Prostate adenocarcinoma	Responsive
<i>BRC2</i>	A1109T, K1197X, A2227V, E2239K, R2659K, D2661N, D2733N, E2847K, E3002K, A3297T, P3300L, S3332F, D3341N	• Talazoparib (PARP inhibitor) • Niraparib (PARP inhibitor) • Olaparib (PARP inhibitor) + Bevacizumab (VEGF mAb inhibitor) • Rucaparib (PARP inhibitor)	Breast adenocarcinoma Ovary	Responsive
<i>EGFR</i>	P772L, R776C, D800N, W898	• Afatinib (ERBB2 inhibitor, EGFR inhibitor 2nd gen) • Osimertinib (EGFR inhibitor 3d gen) • Dacomitinib (EGFR inhibitor) • Mobocertinib (EGFR inhibitor) • Amivantamab (EGFR mAb inhibitor) • Cetuximab (EGFR mAb inhibitor) • Erlotinib (EGFR inhibitor 1st gen) • Gefitinib (EGFR inhibitor 1st gen)	Non-small lung Colorectal adenocarcinoma Lung	Responsive
<i>ERBB2</i>	S310F, R678Q, L755S, E802K, W906*	• Trastuzumab deruxtecan-ncki (Antibody-drug conjugate: ERBB2 mAb inhibitor + topoisomerase I inhibitor) • Neratinib (ERBB2 inhibitor) + Capecitabine (Chemotherapy) • Pertuzumab (ERBB2 inhibitor) + Trastuzumab (ERBB2 inhibitor) + Docetaxel (Chemotherapy) • Lapatinib (ERBB2 inhibitor) + Letrozole (Hormone therapy) • Fulvestrant (Estrogen receptor antagonist) + Fulvestrant (Estrogen receptor antagonist) + Fulvestrant (CDK4/6 inhibitor) • Margetaximab (ERBB2 inhibitor) • Tucatinib (ERBB2 inhibitor) + Trastuzumab (ERBB2 inhibitor) + Capecitabine (chemotherapy)	Non-small cell lung Breast adenocarcinoma	Responsive
<i>FGFR2</i>	C391Y, D273A, G227E, S215N, W214	• Erdafitinib (FGFR inhibitor) • Infigitnib (FGFR kinase inhibitor) • Pemigatinib (FGFR kinase inhibitor)	Bladder Cholangiocarcinoma	Responsive
<i>FGFR3</i>	A18T, Q92*, L379F, L387R, V425M, S426Y, P698S	• Erdafitinib (FGFR inhibitor)	Bladder	Responsive
<i>KRAS</i>	Q61H, G13D, G12V, G12D, G12C	• Cetuximab (EGFR mAb inhibitor) • Panitumumab (EGFR mAb inhibitor) • EGFR inhibitors	Colorectal adenocarcinoma Lung	Resistant
<i>PTCH1</i>	C1038Y, P975S, Q973*, P964S, I941S, A939V, T924M, L834*, Q808*, H520Y, S489L, V477L, G467D, C454Y, S433F, W399*, A174V, R144H, W78*, A70V	• Vismodegib (SHH inhibitor)	Basal cell carcinoma Medulloblastoma	Responsive
<i>RET</i>	P628S, T754A, S836N, E843K, E902K, D903N, T946I, M984I	• Pralsetinib (Tyrosine kinase inhibitor) • Selpercatinib (RET kinase inhibitor) • Vandetanib (Pan-TK inhibitor)	Thyroid medullary Non-small cell lung	Responsive
<i>TSC1</i>	Y1156S, E1128K, R908W, E876K, S832F, R811W, M736I, A728T, G681S, G464S, D405N, D24N	• Everolimus (MTOR inhibitor)	Giant cell astrocytoma Renal angiomyolipoma	Responsive
<i>TSC2</i>	E99K, W82L, C277Y, W304R, T390M, R438*, T562I, R611Q, P655L, S687E, V868M, Q883*, S981N, G1001R, R1457W, P1521S, D1535N, G1579S, D1598N, R1751C, R1793W, T1804I	• Everolimus (MTOR inhibitor)	Giant cell astrocytoma Renal angiomyolipoma	Responsive