



## O-111 - ¿PODEMOS MEJORAR LA CLASIFICACIÓN DEL ADENOCARCINOMA AMPULAR? ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN HISTOMOLECULAR MEDIANTE MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS.

Muñoz, Paula; Carretero Barrio, Irene; Arranz Jiménez, Raquel; Moreno Moreno, Esther; del Campo Abendea, Laura; Perna, Cristian; Fernández Cebrián, José María; Sanjuanbenito de la Dehesa, Alfonso

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

### Resumen

**Introducción:** La evolución del adenocarcinoma ampular es muy variable debido al distinto comportamiento de estos tumores según el origen celular que presentan: intestinal, pancreatobiliar o mixto. Esta heterogeneidad supone un desafío en el manejo clínico postquirúrgico y en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En los últimos años se ha definido una clasificación fenotípica basada en características histomoleculares, según la presencia de marcadores inmunohistoquímico de linaje intestinal vs pancreatobiliar. El objetivo de este trabajo es evaluar la influencia pronóstica de la caracterización molecular respecto a la histológica en el adenocarcinoma ampular.

**Métodos:** 42 pacientes fueron intervenidos de adenocarcinoma ampular entre 2002-2019. Todas las muestras fueron revisadas por dos patólogos y clasificados histológicamente como carcinoma ampular de tipo intestinal, mixto o pancreatobiliar. Se hizo un estudio inmunohistoquímico con los marcadores MUC1, MUC2, CDX2, CK20 Y CK7. Según la clasificación de Chang et al. el fenotipo molecular pancreatobiliar (Chang-PB) se definió como aquellos con histología pancreatobiliar con CDX2 negativo y MUC1 positivo o negativo. Los casos que no cumplían estos criterios fueron clasificados como fenotipo molecular intestinal (Chang-INT). También se llevó a cabo una revisión de variables clínico patológicas y se analizó su influencia en el pronóstico.

**Resultados:** Hubo un total de 20 muertes. 24 pacientes (57%) fueron Chang-PB y 16 (43%) Chang-INT, 2 pacientes no pudieron ser clasificados. Todos los pacientes de nuestra muestra fueron MUC1 positivo y MUC 2 negativo. Entre los marcadores de fenotipo intestinal CDX2, CK20 y MUC2, sólo CK20 demostró diferencia significativa en supervivencia (log-rank = 0,045). Los marcadores de fenotipo pancreatobiliar CK 7 y MUC1 no demostraron diferencias significativas en el estudio de supervivencia. Se realizó un análisis de supervivencia para supervivencia global, recidiva local y recidiva a distancia comparando la clasificación histológica vs histomolecular. En ningún análisis se alcanzaron diferencias significativas. La clasificación molecular Chang-PB demostró menor supervivencia en todas las comparaciones (log-rank > 0,05). Los resultados del análisis univariante para variables clínicas, patológicas y moleculares se muestra en la tabla.

Variable	MEDIANA SLP en meses (IC <sub>95%</sub> )	HR (IC <sub>95%</sub> )	P-valor
<b>CLINICAS</b>			
Edad, mediana (IQR)	70 (64; 76)	—	0,97 (0,92; 1,03)
Sexo			
Mujer	21 (50,00%)	NA (26 – NA*)	—
Hombre	21 (50,00%)	199 (24 – 199)	0,51 (0,15; 1,76)
Escala AGEO			
Bajo	9 (21,95%)	192 ( 50 – 192)	—
Alto	16 (39,02%)	NA* (24 – NA*)	2,32 (0,45; 12,02)
Intermedio	16 (39,02%)	NA* (74,5 – NA*)	1,58 (0,29; 8,64)
<b>PATOLOGICAS</b>			
Fenotipo histológico			
Intestinal	9 (21,43%)	NA (50 – NA*)	—
Mixto	7 (16,67%)	NA* (74,5 – NA*)	1,63 (0,27; 9,78)
Pancreatobiliar	26 (61,90%)	192 (19 – 192)	1,55 (0,31; 7,72)
Grado nuclear			
1	17 (40,48%)	192 (24 – 192)	—
2	21 (50,00%)	NA (19 – NA*)	0,72 (0,19; 2,69)
3	4 (9,52%)	24,5 (2 – NA*)	2,59 (0,49; 13,69)
T			
T1/2	29 (70,73%)	192 (33 – 192)	—
T3/4	12 (29,27%)	NA* (24 – NA*)	1,18 (0,31; 4,47)
N			
Negativo	26 (66,67%)	192 (192 – 192)	—
Positivo	11 (28,21%)	74,5 (18 – NA*)	3,61 (0,96; 13,50)
Invasión linfovascular			
No	25 (78,13%)	NA* (24,5 – NA*)	—
Sí	6 (19,35%)	NA*	NA*
Invasión perineural			
No	23 (69,70%)	NA* (33 – NA*)	—
Sí	9 (28,13%)	NA* (2 – NA*)	1,24 (0,25; 6,20)
<b>MOLECULARES</b>			
Fenotipo molecular			
Intestinal	16 (40,00%)	NA* (50 – NA*)	—
Pancreatobiliar	24 (60,00%)	192 (24 – 192)	1,36 (0,28; 6,59)
MUC1			
Negativo	(0,00%)	—	—
Positivos	40 (95,24%)	192 (33 – 192)	—
CDX2			
Negativo	24 (58,54%)	192 (24 – 192)	—
Positivo	16 (39,02%)	NA* (74,5 – NA*)	0,68 (0,18; 2,65)
MUC2			
Negativo	39 (95,12%)	192 (26,5 – 192)	—
Positivo	0 (0,00%)	—	—
CK7			
Negativo	9 (21,95%)	NA*	—
Positivo	31 (77,50%)	192 (26,5 – 192)	3,23 (0,41; 25,66)
CK20			
Negativo	22 (53,66%)	192 (19 – 192)	—
Positivo	18 (45,00%)	NA (74,5 – NA*)	0,61 (0,17; 2,18)

**Conclusiones:** La clasificación del adenocarcinoma ampular supone un desafío, con un nivel de discordancia importante en la clasificación histológica. La combinación de los marcadores CK7, CK20, CDX2, MUC1, y MUC2 mejoraría su caracterización pronóstica, lo que optimizaría el manejo oncológico de este tipo de tumores, seleccionando el tipo de adyuvancia y los pacientes que pueden beneficiarse de la misma. Nuestro estudio no permite validar la clasificación histomolecular de Chang et al., debido al pequeño tamaño muestral y al escaso número de eventos; sin embargo muestra una tendencia de peor pronóstico del fenotipo molecular PB que no se evidencia con la clasificación histológica en la que el fenotipo mixto es el subgrupo de peor pronóstico.