



## O-307 - TRATANDO PRIMERO EL ESTROMA: UN ABORDAJE TERAPÉUTICO NOVEDOSO EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL

Qian Zhang, Siyuan; Villarejo Campos, Pedro; Barambio, Javier Jesús; García-Arranz, Mariano; Hernández Villafranca, Sergio José; Domínguez Prieto, Víctor; Guadalajara, Héctor; García Olmo, Damián

Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

### Resumen

**Objetivos:** La degradación de las fibras de colágeno existentes en la matriz extracelular de los tumores favorece la llegada de fármacos quimioterápicos hasta las células tumorales. Las metástasis peritoneales presentan un alto contenido de colágeno en su matriz extracelular y, por tanto, la administración local de colagenasa podría mejorar la respuesta al tratamiento quimioterápico intraperitoneal. En este estudio evaluamos la seguridad y eficacia del tratamiento secuencial con colagenasa seguida de mitomicina intraperitoneal para el tratamiento de las metástasis peritoneales de origen colorrectal en un modelo murino.

**Métodos:** Fase 1: test de toxicidad y cálculo de dosis de colagenasa. Mediante el método de dosis fija, calculamos la dosis, temperatura y tiempo de exposición ideal de colagenasa administrada por vía intraperitoneal en un modelo murino (ratas Wistar). Para completar el estudio de toxicidad realizamos test biológicos, determinaciones de colagenasa en sangre periférica y estudio histológico de tejidos y órganos abdominales. La dosis óptima de colagenasa intraperitoneal obtenida fue de 37 U/ml durante 15 minutos a 37,5 °C. Fase 2: creación de un modelo de carcinomatosis peritoneal murino. Utilizamos ratas singénicas BD-IX con línea celular DH/K-12-TRb. Se inyectaron intraperitonealmente  $1 \times 10^6$  células cancerígenas en 0,25 ml, consiguiendo una tasa de carcinomatosis peritoneal del 80%. Fase 3: tratamiento secuencial con colagenasa y mitomicina intraperitoneal. Se establecieron 4 grupos con 6 ratas en cada grupo: Grupo A (Control): Sin tratamiento; Grupo B: Tratamiento con colagenasa; Grupo C: Mitomicina intraperitoneal; Grupo D: Tratamiento secuencial con colagenasa seguido de mitomicina. La dosis de colagenasa usado fue de 37 U/ml durante 15 minutos a 37,5 °C. La dosis de la mitomicina fue de 35 mg/m<sup>2</sup>. Los resultados se evaluaron de acuerdo con tres variables: 1. La reducción del tumor basado en el PCI antes y después del tratamiento. 2. La aparición de adherencias en cavidad abdominal. 3. La toxicidad mediante el test de Irwin. Se evaluó diariamente a los animales para determinar su salud y comportamiento. Se tomó sangre periférica para detectar colagenasa circulante mediante ELISA y la presencia de KRAS mutado en plasma mediante PCR.

**Resultados:** Se observaron diferencias de reducción del volumen tumoral entre los grupos de colagenasa y tratamiento secuencial (B y D) en comparación con los que no recibieron colagenasa (A y C) ( $p < 0,05$ ) sin diferencias entre los grupos B y D ( $p = 0,9199$ ). En cuanto a la aparición de adherencias tras la cirugía, los grupos tratados con colagenasa (B y D) mostraron menos

adherencias en comparación con los otros dos grupos  $p < 0,05$ . El grupo de mitomicina (C) mostró mayor toxicidad ( $p < 0,05$ ). No se hallaron trazas de colagenasa en el ELISA de sangre periférica.

**Conclusiones:** Estos datos sugieren que la colagenasa intraperitoneal no es tóxica y que actúa sobre los implantes peritoneales. Además, el tratamiento secuencial con colagenasa favorece la respuesta a la mitomicina. Esta acción se relaciona con la destrucción de colágeno y remodelación de la matriz extracelular, que provoca una disminución del gradiente de presión transcapilar, facilitando la difusión de fármacos y por tanto incrementando la respuesta tumoral de la quimioterapia intraperitoneal en nuestro modelo experimental.