



## O-066 - INHIBICIÓN DE LA PROGRESIÓN TUMORAL EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL PANCREÁTICA MEDIANTE HIPEC CON GEMCITABINA Y COMPORTAMIENTO DE LAS CÉLULAS MADRE TUMORALES CD133<sup>+</sup> CXCR4<sup>+</sup>

García Santos, Esther; Padilla Valverde, David; Villarejo Campos, Pedro; Palomino, Teófilo; Sánchez García, Susana; Bertelli Puche, José Luis; Murillo, Cristina; Martín Fernández, Jesús

Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real.

### Resumen

**Introducción:** Se ha identificado, como origen del cáncer de páncreas, una población de células madre con transformación maligna e indiferenciada. Son las células troncales pancreáticas malignas con inmunofenotipo CD133<sup>+</sup>CXCR4<sup>+</sup>. Presentan un alto índice de autorrenovación, y gran capacidad para desarrollar diferentes extirpes celulares. Debido a su alta capacidad de invasión locorregional temprana, en nuestro estudio desarrollamos un nuevo modelo terapéutico, caracterizado por la aplicación de quimioterapia intraabdominal hipertérmica con gemcitabina.

**Objetivos:** En nuestra hipótesis disminuirá la progresión tumoral del cáncer de páncreas, mediante la reducción del volumen neoplásico y de la subpoblación de células troncales tumorales pancreáticas CD133<sup>+</sup>CXCR4<sup>+</sup>

**Métodos:** Línea celular pancreática tumoral: Línea celular humana BxPC-3 mantenida en medio RPMI-1640 con L-glutamina y suplementado con un 10% de suero fetal bovino inactivado por calor y un 1% de mezcla de antibióticos penicilina, estreptomina, neomicina. Las células se cultivaron en frascos de 75 cm<sup>2</sup> a 37 °C en atmósfera humidificada con un 5% de CO<sub>2</sub>. El recuento celular se efectuó en cámara de Neubauer y la viabilidad de las células con el colorante de exclusión azul de tripano. Modelo Animal: 30 ratas inmunodeprimidas (athymic nude rat rnu/rnu, macho (Harlan Laboratories) de 5 semanas con peso 150-200 g. Se realizó implante de 13 × 10<sup>6</sup> cels/ml, con distribución homogénea en volúmenes, en los 13 cuadrantes abdominopélvicos según índice de carcinomatosis peritoneal (ICP). Los estudios se realizaron siempre, en idéntico horario. Las ratas se mantuvieron con comida y agua a demanda, con un ciclo 12 horas de luz y 12 de oscuridad, y una temperatura de 20 °C ± 2 °C con una humedad relativa del aire del 50-70%. Grupo I (10 ratas) salino iv (0,8 ml)/Grupo II (10). Gemcitabina iv (1.000 mg/m<sup>2</sup>) (30 mg) (0,8 ml)/Grupo III- HIPEC, 41 °C (gemcitabina, 120 mg/m<sup>2</sup>, (3,6 mg, 0,095 ml) durante 30 min (PRS-COMBAT) + Gemcitabine iv (1.000 mg/m<sup>2</sup>) (30 mg). Confirmación histológica en liquido ascítico y macroscópica peritoneal, previo al inicio de HIPEC.HIPEC. Usamos el sistema de perfusión, GST COMBAT PRS, GALMAZ S.L, para quimiohipertermia intraabdominal cerrada. Utilizamos dextrosa 1,5%, 70 cc/min (hasta 200 cc/min) y fórmula de Dubois,  $A(m^2) = m^{0,425} \times l^{0,725} \times 0,007184$  para el cálculo de gemcitabina

intraperitoneal, 120 mg/m<sup>2</sup>. La temperatura intraperitoneal se mantuvo entre 41-42 °C. Control homogéneo de distribución de temperatura mediante la cámara termográfica, FLIR E4,0BX, FLIR Systems Ltd., Reino Unido. Estudio histológico: Confirmación histológica de ICP. Cuantificación inmunohistoquímica células neoplásicas pancreáticas ·Cuantificación inmunohistoquímica de subpoblación de células troncales neoplásicas pancreáticas CD133<sup>+</sup>CXCR4<sup>+</sup>

**Resultados:** Los resultados iniciales han sido esperanzadores: existió homogeinización en la distribución del fármaco con control de un mapa termográfico, no existiendo diferencia de 2,5-3 °C entre cuadrantes. A pesar de la escasa población existe disminución del ICP entre Grupos de tratamiento: Grupo I, 14 ± 3. Grupo II, 8 ± 3. Grupo III, 4 ± 4 (p < 0,05). Existió disminución de la población de las células madre tumorales pancreáticas CD133+ CXCR4+ en el grupo en el que se aplicó HIPEC con respecto a los otros dos grupos de tratamiento (p < 0,001).