

Utilidad de la quimioterapia intraabdominal hipertérmica mediante Gemcitabina para la inhibición de la progresión tumoral en un modelo experimental de carcinomatosis peritoneal pancreática, en relación a su comportamiento con las células troncales tumorales pancreáticas CD133⁺ CXCR4⁺.

García-Santos E.P., Padilla-Valverde D., Villarejo-Campos P., Martín-Fernández J.

Autora: Esther Pilar García Santos

Directores: David Padilla-Valverde y Jesús Martín-Fernández

e-mail: esther_garcia_santos@hotmail.com

El cáncer de páncreas se considera la cuarta causa de muerte relacionada con cáncer en los países occidentales^[1]. El 80% de los pacientes presentan enfermedad extendida en el momento del diagnóstico, por lo que menos del 20% de los pacientes tienen opción quirúrgica con intención curativa. Y a pesar de esta opción quirúrgica, la supervivencia aproximada es del 10% a los 5 años^[2]. Estos datos, son indicativos de que no existe aún una terapia efectiva para su curación. La evidencia actual sugiere que existe un grupo celular responsable del crecimiento y la propagación tumoral, denominadas células madre tumorales o células iniciadoras del cáncer con resistencia a las terapias actuales y con capacidad para metastatizar^[3,4]. También las quimiocinas han sido objeto de estudio en la biología tumoral, como el complejo CXCL12-CXCR4 el cual favorece la proliferación, la diferenciación, la

migración, y la metastatización en diversas estirpes tumorales, como el cáncer de páncreas^[5,6].

Ante la información descrita en la literatura médica, consideramos que la existencia del pronóstico desfavorable y de la recidiva locorregional del cáncer de páncreas podría tener su origen en la existencia de células madre tumorales pancreáticas, caracterizadas por la inmunotinción CD133⁺CXCR4⁺. Estas células podrían permanecer en la cavidad peritoneal con resistencia a la quimioterapia sistémica.

Por tanto, desarrollamos un nuevo modelo terapéutico caracterizado por la aplicación de HIPEC (*Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*) con Gemcitabina con la que disminuirá la progresión tumoral de cáncer de páncreas, mediante la reducción del volumen neoplásico y de la subpoblación de células madre tumorales pancreáticas.

La línea celular tumoral fue adenocarcinoma pancreático primario humano BxPC-3 y para la administración de HIPEC utilizamos el sistema de perfusión GST COMBAT PRS (Figura 1). Se

¹Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo. HGU CR.

utilizaron 18 ratas atímicas RNU rata nude/rnu, (*Harlan Laboratories Models, S.L*) y se aleatorizaron grupos. El Grupo I incluyó 4 ratas, el Grupo II 6 ratas y el Grupo III, 8 ratas. Una vez desarrollado el modelo de trabajo, siete días después de la inoculación celular, se administró el tratamiento: Grupo I. Suero salino fisiológico intravenoso. Grupo II. Gemcitabina intravenosa 1000 mg/m². Grupo III. HIPEC a 41°C, con Gemcitabina 120 mg/m² durante 30 minutos y Gemcitabina intravenosa. El procedimiento quirúrgico final consistió en el sacrificio de las ratas para la realización de una peritonectomía completa de forma secuencial.

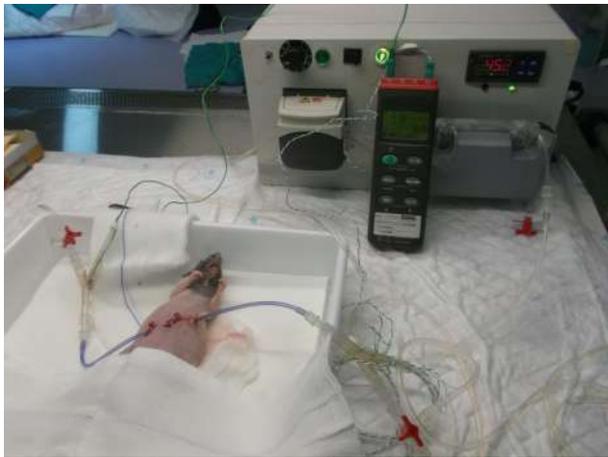


Fig. 1. Sistema de perfusión para quimioterapia intraabdominal hipertérmica, GST COMBAT PRS®.

El estudio macroscópico histológico fue evaluado mediante el ICP (Índice de Carcinomatosis Peritoneal) que valoró el índice de extensión tumoral en las muestras de peritonectomía según describió Sugarbaker^[7], y para la determinación de las células madre tumorales, se realizó inmunotinción para Citoqueratinas y para CD133 y CXCR4.

A los siete días de la inoculación celular, y previo a comenzar el tratamiento, observamos la presencia de implantes tumorales en la cavidad abdominal de todos los animales. Se valoró la eficacia del tratamiento teniendo en cuenta el comportamiento de las células madre tumorales así como el ICP. La seguridad se analizó mediante el análisis de las siguientes variables: peso, comportamiento animal y supervivencia.

Análisis de las células madre tumorales entre grupos: No obtuvimos resultados significativos al comparar al Grupo I control frente al Grupo

II ($p=0,113$), mientras que al comparar al Grupo HIPEC frente al Grupo I control y al Grupo II sí los hubo ($p<0,05$).

Análisis del ICP entre grupos: Se observaron diferencias significativas entre el grupo HIPEC y el Grupo I y II ($p<0,05$). Sin embargo, al comparar el Grupo I frente al II no se alcanzó la significación estadística ($p=1,0$).

Análisis del peso: No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos al comparar el peso de los animales entre los grupos de tratamiento ($p=0,433$).

Análisis del comportamiento animal: No hubo diferencias estadísticamente significativas para el grupo control en ninguna de las variables de comportamiento animal. En los grupos en los que se administró Gemcitabina IV y HIPEC, se alcanzó la significación estadística para todas las variables ($p<0,05$).

Análisis de la supervivencia: No existieron diferencias estadísticamente significativas en las funciones de supervivencia entre los tres grupos del estudio.

En nuestro estudio, consideramos un modelo experimental en el que estudiar el comportamiento de las células madre tumorales pancreáticas. Si estas células parecen ser las responsables de la progresión y del crecimiento tumoral, así como de las recidivas tras la cirugía, el tratamiento mediante la aplicación de HIPEC permitiría un efecto citotóxico directo en los nidos tumorales peritoneales, con la consecuente eliminación de estas células madre tumorales.

Los resultados obtenidos indican que administrando la terapia HIPEC con Gemcitabina, logramos disminuir el número de células madre tumorales en la cavidad abdominal, así como la carga tumoral, valorada mediante el ICP, de forma significativa con respecto a los otros dos grupos. Estos resultados ponen en evidencia la refractariedad del cáncer de páncreas a los tratamientos actuales, y como la existencia de esa subpoblación de células madre tumorales escapan de la acción de la quimioterapia y sobreviven, autoperpetuándose, para seguir creciendo en la cavidad abdominal permitiendo el crecimiento y la propagación tumoral. En cuanto a la seguridad del estudio, sí podemos decir que en los animales que recibieron algún tipo de tratamiento existió mayor sufrimiento, probablemente asociado al efecto del fármaco usado.

En base a los resultados de nuestro estudio, concluimos que puede ser posible una disminución

significativa de células madre tumorales pancreáticas CD133⁺ CXCR4⁺, así como del volumen tumoral cuando se administra la terapia basada en HIPEC con Gemcitabina con respecto otros grupos de tratamiento, control y terapia sistémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ansari, D, Chen, B, Dong, L, Zhou, M, Andersson, R. Pancreatic cancer: translational research aspects and clinical implications. *WJS* 2012; 18(13): 1417-1424.
2. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures* 2013. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2013.
3. Ischenko I, Seeliger H, Kleespies A, Angele MK, Eichhorn, Martin E, et al. Pancreatic cancer stem cells: new understanding of tumorigenesis, clinical implications. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Jan;395(1):1-10.
4. Hermann PC, Bhaskar S, Cioffi M, Heeschen C. Cancer stem cells in solid tumors. *Semin Cancer Biol* 2010; 20: 77-84.
5. Moriyama T, Ohuchida K, Mizumoto K, Cui L, Ikenaga N, Sato N, et al. Enhanced Cell Migration and Invasion of CD133 Pancreatic Cancer Cells Cocultured With Pancreatic Stromal Cells. *Cancer.* 2010 Jul 15;116(14):3357- 68.
6. Kim HS, Yoo SY, Kim KT, Park JT, Kim HJ, Kim JC. Expression of the stem cell markers CD133 and nestin in pancreatic ductal adenocarcinoma and clinical relevance. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5(8):754-761.
7. Sugarbaker PH. Management of peritoneal carcinomatosis. *Acta Med Austriaca.* 1989;16(3-4):57-60.