

132 DOCETAXEL & ADENOCARCINOMA DO PÂNCREAS: MONOTERAPIA E TERAPIA COMBINADA COM ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE

Gradiz R (1,2), Mamede AC (2,3,4,5), Abrantes AM (2,3,5), Brito AF (2,3,5), Guerra S (3), Gonçalves AC (2,6), Sarmiento-Ribeiro AB (2,6), Botelho MF (2,3,5), Mota-Pinto A (1,2)

Introdução: O docetaxel é um taxano anti-mitótico que suprime a conjugação/desconjugação dos microtúbulos, conduzindo à apoptose celular. O ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE é um análogo radiomarcado da somatostatina usado com sucesso na radioterapia metabólica em tumores neuroendócrinos inoperáveis ou metastizados. O objectivo deste trabalho é avaliar o efeito do docetaxel em monoterapia e em terapia combinada com o ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE em duas linhas celulares de adenocarcinoma pancreático.

Material: Utilizaram-se duas linhas celulares com diferente expressão dos receptores de somatostatina (RS): MIA PaCa-2 (RS++) e PANC-1 (RS+). As células foram incubadas com diferentes concentrações de docetaxel durante diferentes tempos e a actividade metabólica foi avaliada por MTT. Através das curvas de dose-resposta foi determinado o IC50. A viabilidade/morte e ciclo celular foram analisados por citometria de fluxo. As células foram previamente incubadas com docetaxel (0.005µM; 24h) e posteriormente foram efectuados estudos de captação com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE.

Resultados: O IC50 calculado na linha celular MIA PaCa-2 às 24, 48, 72 e 96h foi de 126nM, 1nM, 0.8nM e 1.6nM, respectivamente. Por outro lado, na linha celular PANC-1, foi 240nM, 120nM, 40nM e 40nM, respectivamente. O docetaxel induziu 62% de morte celular (principalmente por apoptose) na MIA PaCa2 e 27% na PANC-1 (apoptose e necrose). Na linha celular MIA PaCa2 aumentaram as fases pré-G0 e G2/M e houve um atraso em G0/G1 e S. Na PANC-1 houve um aumento em G2/M e um atraso em G0/G1 e S. A prévia incubação com docetaxel aumentou a captação do ¹⁷⁷Lu-DOTATATE na MIA PaCa-2.

Conclusões: O docetaxel inibe a proliferação celular em ambas as linhas celulares estudadas de forma dependente da dose, sendo a MIA PaCa2 mais sensível. A prévia incubação do fármaco com a MIA PaCa-2 potencia a captação do ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE mas não na PANC-1. Uma diferente expressão de RS deverá ser considerada na estratégia de tratamento com a quimioradioterapia.

(1) Laboratório de Patologia Geral, FMUC, Coimbra; (2) CIMAGO, FMUC, Coimbra; (3) Unidade de Biofísica, FMUC, Coimbra; (4) CICS-UBI, Covilhã; (5) IBILI, FMUC, Coimbra; (6) Grupo de Hematologia e Biologia Molecular Aplicada, FMUC, Coimbra, Portugal