

EFEITO *IN VITRO* DA COMBINAÇÃO 5-FLUOROURACIL, LEUCOVORIN, OXALIPLATINA E DOCETAXEL (FLOT) NO CÂNCER GÁSTRICO

Gabriel Beilfuss Rieth¹, Lívia Brancher Gravina¹, Jéssica Machado Miri¹, Lucas Umpierre Conter¹, Ivana Grivicich¹

¹ Laboratório de Biologia do Câncer, Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brasil;

INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é a quinta neoplasia mais diagnosticada e a terceira maior causa de mortalidade por câncer no mundo. No Brasil, a estimativa para o ano de 2020 é de 21.230 novos casos da doença, tornando-se o quarto câncer mais incidente entre os homens e o sexto entre as mulheres.

Infelizmente, grande parte desses pacientes será diagnosticado com doença avançada, o que incita a busca de um tratamento que melhore a qualidade de vida e aumente a sobrevida.

Nesse sentido, o objetivo desse trabalho é avaliar o efeito citotóxico da combinação FLOT (5-fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV), oxaliplatina (OXA) e docetaxel (DOC)) em linhagens celulares de câncer gástrico ACP02 e ACP03 em comparação aos agentes isolados e o tipo de interação entre os compostos quimioterápicos antineoplásicos.



METODOLOGIA

Foram utilizadas as linhagens de câncer gástrico ACP02 e ACP03, mantidas em meio DMEM contendo 10% de soro fetal bovino e cultivadas em condições padrão.

A citotoxicidade foi avaliada pelo ensaio colorimétrico MTT ((3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide), de onde derivamos o IC₅₀.

Os efeitos das interações entre os quimioterápicos foram avaliados pela análise da combinação de múltiplas drogas, utilizando o software CompuSyn®, permitindo avaliar índices de combinação (CIs), que indicam sinergismo (CI <0,9), adição (CI entre 0,9 a 1,10) e antagonismo (CI >1,10).

RESULTADOS

A OXA e DOC mostraram efeitos semelhantes em ambas as linhagens, ao passo que a linhagem ACP03 mostrou-se mais sensível ao 5-FU. Ainda, o cotratamento com o esquema FLOT mostrou um efeito citotóxico muito superior ao observado com os agentes isolados, nas duas linhagens celulares estudadas (Tabela 1).

Tabela 1. Valores de IC₅₀ (µM; média ± DP, n = 6) nas linhagens celulares de câncer gástrico ACP02 e ACP03 após tratamento por 48 h com 5-Fluorouracil (5-FU), Oxaliplatina (OXA), docetaxel (DOC) ou na combinação destes com 10 µM de leucovorin (FLOT)

	IC ₅₀ (µM)	
	ACP02	ACP03
5-FU	15,2 ± 3,1	4,2 ± 0,3
OXA	5,5 ± 1,0	6,6 ± 0,6
DOC	3,0 ± 1,2	2,3 ± 0,4
FLOT	1,9 ± 0,5*	1,6 ± 0,5*

* Estatisticamente diferente dos tratamentos isolados (p < 0,05).

Ao analisarmos a interação dos agentes na combinação FLOT, observou-se um importante efeito de sinergismo nas duas linhagens avaliadas, com CIs variando entre 0,19 e 0,5. (Figura 1).

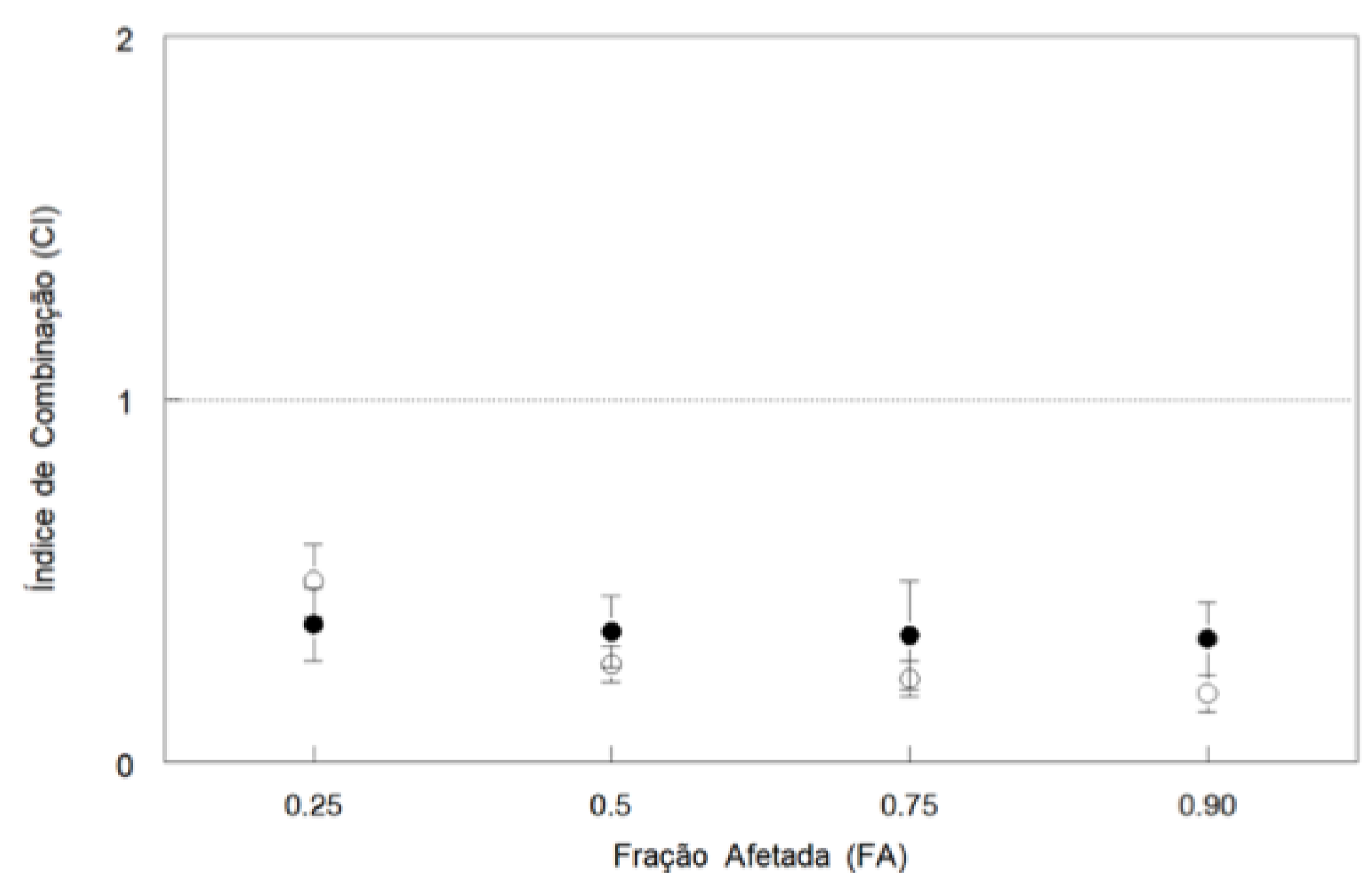


Figura 1. Análise do efeito de múltiplas drogas da combinação FLOT nas linhagens celulares de câncer gástrico ACP02 (●) e ACP03 (○) após tratamento por 48 h. CI < 1, = 1, ou > 1 indicam sinergismo, adição, ou antagonismo, respectivamente. Os resultados são média ± DP, n = 6.

CONCLUSÕES

Em síntese, nossos resultados mostraram que a combinação FLOT apresentou um efeito citotóxico superior ao observado com os agentes isolados nas linhagens celulares APC02 e APC03 e que este efeito é efeito sinérgico.

REFERÊNCIAS

Instituto Nacional do Câncer – INCA. Estimativa 2020. Incidência de câncer no Brasil. Ministério da Saúde. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa>. Acessado em 27 de setembro de 2020.

Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-57.