

CÂNCER DE PÂNCREAS: DIFICULDADE NA EFICIÊNCIA DAS TERAPIAS

Victor Gabriel Sousa de Moraes¹; José Lauriano da Silva Filho²; Ana Cecília Juvino da Silva³; Kamile Beatriz Oliveira da Silva⁴; Ana Carolina Machado Nascimento⁵; Matheus Gomes Marques da Silva⁶; Leticia Santos Vasconcelos⁷; Valécia de Cassia Mendonça da Costa⁸.

¹Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE

²Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE

³Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE

⁴Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE

⁵Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE

⁶Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE

⁷Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE

⁸Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE

RESUMO

DOI: 10.47094/XXSMBM.2025/3

Introdução: O câncer de pâncreas está entre os principais tipos de câncer com maiores taxas de mortalidade no mundo, destacando-se o subtipo adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC), que compreende 95% dos casos diagnosticados. Estudos apontam a evolução da doença a partir de lesões na cabeça do pâncreas como as neoplasias intraepitelial pancreática microscópica (PanIN), que podem evoluir para o PDAC invasivo. O microambiente tumoral (TME) é o principal obstáculo para as terapias, pois se apresentam de forma heterogênea, pela formação de um estroma denso com a presença da matriz extracelular e principalmente fibroblastos. Essa interação forma uma barreira mecânica, o que dificulta as abordagens terapêuticas. **Objetivo:** Analisar os motivos que tornam desafiadora as terapias voltadas para o câncer pancreático, explicando como o tumor se comporta. **Metodologia:** Diante disso, esta revisão procurou analisar pelo site PubMed com os descritores: “PDAC” e “therapy”. Foram elencados com critérios de inclusão: estudos dos últimos quatro anos, *free full text*, *review* e na língua inglesa. Foram selecionados 4 artigos para compor o estudo. **Resultados:** A progressão das lesões PanIN e o aparecimento do câncer invasivo é com base nas alterações arquitetônicas e citológicas. Essas lesões PanIN são classificadas em 3 graus: PanIN-1, lesões de baixo grau com mutação no gene KRAS, PanIN-2, lesões de grau intermediário com mutação no gene KRAS e no gene CDKN2A, e PanIN-3, lesões de alto grau com o aparecimento de mutações no gene TP53. O PDAC é considerado uma reação desmoplásica, onde células cancerígenas ativam a formação de fibrose, resultando no denso estroma. O TME é formado por grandes populações de fibroblastos associados ao câncer (CAFs) e matriz extracelular. Os CAFs se apresentam em diversos subtipos como miofibroblastos inflamatórios e apresentadores de antígenos que promovem o crescimento do tumor. Paralelamente, a desmoplasia densa leva a condições de hipóxias e falta de

nutrientes no centro tumoral, esse estresse gera uma desregulação na via de sinalização da quinase de serina/treonina que resulta na produção de EROS. Atualmente, é usada como padrão a quimioterapia como a gemcitabina e o esquema terapêutico FOLFIRINOX (combinação dos fármacos ácidos fólico, fluorouracil, irinotecano e oxaliplatina). Entretanto, é demonstrada uma adaptação do tumor levando a uma resistência contra essas terapias. A gemcitabina através da expressão da citidina desaminase é desintoxicada levando a uma quimioresistência. O FOLFIRINOX, apesar de promoverem indiretamente a diminuição de células imunossupressoras e gerar uma maior sobrevida global, possui citotoxicidade prejudicial ao DNA, agindo diretamente na síntese e no reparo da dupla fita. Outra terapia é a imunoterapia que utiliza o próprio sistema imunológico. Embora tenha sucesso em outros tipos de neoplasias, não houve bons resultados no câncer pancreático, devido ao baixo infiltrado de células do sistema imune, pela presença de imunossupressores no microambiente tumoral. Considerações finais: Diante do exposto, se faz necessário mais estudos e buscas de novas estratégias terapêuticas para promover o aumento na eficácia do tratamento relacionado ao microambiente tumoral e mutações gênicas do câncer de pâncreas, para possibilitar a passagem nessa barreira física e agir diretamente no tumor, além de limitar as mutações que promovem o crescimento dessas células.

PALAVRAS-CHAVE: Adenocarcinoma ductal pancreático. Microambiente tumoral. Mutações. Quimioterapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. HALBROOK, C. J. et al. Pancreatic Cancer: Advances and Challenges. *Cell*, v. 186, n. 8, 2023.
2. HO, W. J.; JAFFEE, E. M.; ZHENG, L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer — clinical challenges and opportunities. *Nature reviews. Clinical oncology*, v. 17, n. 9, 2020.
3. QIN, C. et al. Metabolism of pancreatic cancer: paving the way to better anticancer strategies. *Molecular Cancer*, v. 19, 2020.
4. WOOD, L. D. et al. Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology*, v. 163, n. 2, 2022.