



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Hugo Martins Ribeiro

Relatório de Estágio sob a orientação da Dra. Sara Vale e Monografia intitulada “Estratégias terapêuticas no tratamento do adenocarcinoma ductal pancreático” sob orientação da Professora Márcia Manaia, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Hugo Martins Ribeiro

Relatório de Estágio, sob orientação da Dra. Sara Vale e Monografia intitulada "Estratégias terapêuticas no tratamento do adenocarcinoma ductal pancreático" sob orientação da Professora Márcia Manaia, referentes à Unidade Curricular "Estágio", apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Hugo Martins Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017244046, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Estratégias terapêuticas no tratamento do adenocarcinoma ductal pancreático” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 8 de setembro de 2023.

A handwritten signature in blue ink that reads "Hugo Martins Ribeiro". The signature is written in a cursive style and is positioned above a horizontal line.

(Hugo Martins Ribeiro)

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, pela oportunidade que me deram, por todo o sacrifício que fizeram e por todo o apoio prestado ao longo destes anos. São eles os maiores responsáveis pelas minhas conquistas.

A toda a minha família, pela força que me deram e por me fazerem ser o que sou hoje.

Aos meus amigos, principalmente pelo suporte que foram nos momentos em que mais precisei e também por todos os momentos felizes que vivemos.

Às afilhadas e toda a família de praxe por todas as memórias vividas e por me mostrarem que há boas pessoas no mundo.

A todas as pessoas com quem tive o prazer de cruzar em Coimbra e partilhei a vida académica.

A Coimbra, por ter sido a cidade que me acolheu desde o primeiro dia e por lá ter passado dos melhores anos da minha vida.

À Faculdade de Farmácia e a todo o pessoal docente e não docente pelos ensinamentos e valores que me foram transmitidos.

# ÍNDICE

## Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

<b>Lista de Abreviaturas .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Introdução .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Análise SWOT .....</b>	<b>8</b>
2.1. Pontos Fortes .....	8
2.1.1. Equipa da Farmácia .....	8
2.1.2. MedBox® .....	9
2.1.3. Utentes Fidelizados .....	9
2.1.4. Serviços Farmacêuticos .....	10
2.1.5. Visão Integrada do Papel do Farmacêutico em Farmácia Comunitária .....	10
2.2. Pontos Fracos .....	11
2.2.1. Erros de Stock .....	11
2.2.2. Preparação de Manipulados .....	11
2.2.3. Pouca Segurança no Aconselhamento .....	12
2.3. Oportunidades .....	12
2.3.1. Formações .....	12
2.3.2. Avaliação Nutricional, Aconselhamento Dermocosmético Personalizados, Rastreios Auditivos .....	13
2.3.3. ValorMed® .....	13
2.3.4. Interações com Utentes de Perfis Farmacoterapêuticos Variados .....	13
2.3.5. Glovo® .....	14
2.4. Ameaças .....	14
2.4.1. Medicamentos Esgotados .....	14
2.4.2. Desvalorização do Medicamento .....	15
2.4.3. Preços Mais Competitivos Noutros Locais ou Plataformas .....	15
<b>3. Casos Práticos .....</b>	<b>16</b>
3.1. Caso Prático 1: Queimadura .....	16
3.2. Caso Prático 2: Diarreia .....	16
3.3. Caso Prática 3: Infecção Fúngica Vaginal .....	17
3.4. Caso prático 4: Doença Hemorroidária .....	17
3.5. Caso prático 5: Sintomas Alérgicos Sazonais .....	18
<b>4. Considerações Finais .....</b>	<b>19</b>
<b>Lista de Abreviaturas .....</b>	<b>21</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>26</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>27</b>

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>28</b>
<b>1. Lesões Precursoras.....</b>	<b>32</b>
<b>2. Alterações Genéticas e Biomarcadores.....</b>	<b>33</b>
<b>3. Microambiente Tumoral.....</b>	<b>35</b>
3.1. Fibroblastos Associados ao Cancro (CAFs) .....	36
3.1.1. <i>Funções dos CAFs</i> .....	37
3.1.2. <i>MyCAFs, iCAFs e APCs</i> .....	39
3.2. Macrófagos Associados ao Tumor (TAMs) .....	40
3.3. Células Supressoras Derivadas de Mieloide (MDSCs) .....	41
3.4. Células T Reguladoras (Treg) .....	42
<b>4. Estratégias Terapêuticas .....</b>	<b>42</b>
4.1. Quimioterapia.....	43
4.2. Terapia Direcionada.....	46
4.3. Imunoterapia.....	47
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>49</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>51</b>

## **Parte I**

### Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

## **Lista de Abreviaturas**

LVMNSRM – Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*



## **I. Introdução**

A Farmácia Comunitária estabelece, muitas vezes, o primeiro contacto entre o utente e unidades de saúde. Deste modo, garante a proximidade com a população e a promoção da saúde no seio da comunidade, assumindo o farmacêutico um papel essencial pela responsabilidade e rigor que esta profissão o exige.

Assim sendo, a farmácia não pode ser vista apenas como um local de dispensa de medicamentos, visto que o leque de atividades praticadas pelo farmacêutico comunitário é bastante abrangente. Desta forma, este agente de saúde pública tem um papel na deteção e gestão de doentes de risco ou doenças precoces através de um aconselhamento pormenorizado de todos os parâmetros que envolvem o medicamento como também na avaliação de parâmetros bioquímicos.

O estágio curricular em Farmácia Comunitária integra o plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e permite aos estudantes um contacto direto com este ramo da profissão farmacêutica onde devem pôr em prática todo o conhecimento adquirido ao longo dos anos transactos.

Tive a oportunidade de estagiar na Farmácia Gomes, localizada em Esposende, sob a orientação da Dra. Sara Vale que me proporcionou todas as condições para continuar a desenvolver as minhas aprendizagens e onde, ao longo de seis meses, consegui realizar todas as atividades intrínsecas à Farmácia Comunitária.

Posto isto, serve este relatório como uma análise crítica daquilo que foi a minha experiência na Farmácia Gomes, através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

## **2. Análise SWOT**

### **2.1. Pontos Fortes**

#### **2.1.1. Equipa da Farmácia**

Um dos pontos que tornou bastante fácil a minha adaptação foi a excelente equipa técnica da Farmácia Gomes que me acompanhou durante o meu estágio. É uma equipa bastante profissional e que me surpreendeu pela forma como me acolheu desde o primeiro dia e se mostraram disponíveis para me ajudar quer seja no auxílio de tarefas, assim como esclarecimento de dúvidas, fazendo com que o estagiário seja integrado em todas atividades

que a farmácia dispõe. O facto desta equipa apresentar uma heterogeneidade de idades é um benefício, na minha opinião, no sentido que conjuga a experiência dos mais velhos com o dinamismo, capacidade de trabalho e vontade de aprender dos mais jovens criando um ambiente de trabalho bastante leve e que é propício ao desenvolvimento do estagiário quer na vertente profissional como pessoal.

### **2.1.2. MedBox®**

A MedBox® é um serviço que a Farmácia Gomes implementou, relativamente recente, que diz respeito a um serviço de preparação de medicação personalizada e individualizada para cada utente de modo a garantir que este cumpra com o esquema terapêutico que lhe foi indicado.

A equipa que trabalha na MedBox® é constituída por três técnicas de farmácia que trabalham de forma integral neste serviço.

Estas preparações podem ser realizadas para diferentes períodos de tempo, no entanto, na maioria das vezes a sua produção é feita para sete dias, ou seja, de forma semanal. O serviço pode ser utilizado de forma gratuita por várias instituições, incluindo lares e centros de dia. No caso de serem pessoas independentes a querer usufruir do serviço, o mesmo tem um custo de oito euros mensais.

As pessoas responsáveis pela sua preparação têm a lista de medicação de cada utente assim como a posologia que deve ser seguida. Deste modo, os medicamentos são acondicionados em saquetas individuais correspondentes às diferentes tomas ao longo do dia, de acordo com a prescrição médica.

Sendo assim, a MedBox® é um serviço bastante benéfico para diversos utentes, principalmente doentes polimedicados e idosos, visto que permite diminuir os erros de administração associados a troca de medicamentos, esquecimento de tomas ou erros de dosagem. Relativamente às grandes instituições, como os lares, também apresenta vantagens, uma vez que diminui o tempo despendido pelos enfermeiros na preparação e gestão da medicação dos utentes que se viam privados desta tarefa.

### **2.1.3. Utentes Fidelizados**

O sistema de informação utilizado pela Farmácia Gomes é o 4DigitalCare®. É um *software* bastante intuitivo e que permite que os clientes tenham uma ficha de utente no sistema com

os seus dados pessoais, assim, como o histórico de toda a medicação e produtos adquiridos naquela farmácia. Este é um ponto bastante vantajoso tanto para o cliente como para o farmacêutico, pois muitas vezes o utente já não se lembra da marca/genérico que é habitual levar e com o auxílio desta ferramenta podemos ter acesso à sua medicação habitual, assim como, verificar alterações no seu esquema terapêutico e detetar possíveis falhas detetadas na prescrição. Deste modo, o farmacêutico consegue satisfazer as necessidades do utente de forma mais facilitada.

#### **2.1.4. Serviços Farmacêuticos**

A Farmácia Gomes dispõe de dispositivos que permitem oferecer aos utentes a maior variedade de serviços de forma a monitorizar o seu estado de saúde, evolução de algumas patologias e efeitos de certos medicamentos. A medição da pressão arterial é um dos mais requisitados, principalmente pela população mais idosa. No entanto, é feita a avaliação de outros parâmetros bioquímicos, fisiológicos e físicos tais como glicémia, colesterol total, peso e altura. A administração de vacinas e injetáveis é também um benefício para diversos utentes que usufruem deste serviço já que evita que estes tenham de se deslocar a centros de saúde.

Apesar de já considerada por muitos como uma doença ultrapassada, a COVID-19 ainda está presente na comunidade. A Farmácia Gomes ainda disponibiliza a realização dos testes de deteção COVID-19 para todos aqueles que o pretendem realizar.

Estes serviços com os quais tive que me familiarizar, permitem ao farmacêutico uma maior proximidade ao utente e ainda desempenhar um melhor aconselhamento perante estes, quer seja na promoção de uma mudança no estilo de vida como na sugestão de alterações na sua terapêutica habitual, desde que, em consonância com o seu médico.

#### **2.1.5. Visão Integrada do Papel do Farmacêutico em Farmácia Comunitária**

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de contactar com as diversas funções inerentes ao papel do farmacêutico no contexto da Farmácia Comunitária.

Inicialmente, experienciei as tarefas de *backoffice* como a receção de encomendas, verificação dos *stocks* e dos prazos de validade dos medicamentos e o seu armazenamento. Isto permitiu, desde logo, ter um primeiro contacto, que considero fundamental, com os diversos medicamentos e produtos comercializados. Ao longo do tempo, e com a experiência acumulada, fiz a transição para o atendimento ao balcão sempre com o apoio de toda a equipa quando necessário, onde me foi permitido contactar diretamente com o público. Aqui deparei-

me com a realidade do farmacêutico como agente de saúde pública e a importância do mesmo na promoção do uso racional do medicamento.

## **2.2. Pontos Fracos**

### **2.2.1. Erros de Stock**

Quando as encomendas chegam à farmácia é dada entrada das mesmas no sistema informático por um colaborador da farmácia. Desta forma, há uma constante atualização do *stock* de medicamentos consoante a movimentação ocorrida.

No entanto, durante alguns atendimentos eram solicitados medicamentos em que o *stock* não coincidia com a realidade. Ou seja, existiam medicamentos que com indicação de *stock* disponível na farmácia mas não era esse o caso. Estas situações geram um problema, tanto para nós farmacêuticos, já que o sistema nos induz a erro como para o cliente que não vez as suas necessidades satisfeitas no momento. Porém, uma forma de solucionar este problema era realizar uma encomenda do medicamento/produto pretendido junto de um dos fornecedores (OCP, Cooprofar ou Alliance) de maneira que este fosse recebido de forma mais célere possível. Porém, dependendo da hora do dia a que esta encomenda fosse realizada, poderia demorar algum tempo, o que, no caso de ser uma medicação urgente poderá causar algum transtorno ao utente sendo obrigado a deslocar-se a outro local.

### **2.2.2. Preparação de Manipulados**

Nos dias de hoje, a preparação de medicamentos manipulados em Farmácia Comunitária é cada vez menos usual devido ao aparecimento de produtos capazes de dar resposta às necessidades que anteriormente só os manipulados satisfaziam. Além disso, a aquisição de matérias-primas em pouca quantidade e a consequente manipulação não se torna vantajosa já que a prescrição destes é cada vez mais diminuta.

Na Farmácia Gomes não é realizada a preparação de medicamentos manipulados, sendo por isso um dos pontos menos positivos do estágio o facto de não ter realizado nem observado a preparação destes. Apesar disto, e pelos motivos referidos anteriormente, percebo que não seja vantajoso do ponto de vista financeiro para a farmácia.

Mesmo assim, sempre que um utente solicitasse um manipulado, uma das farmácias que pertence ao grupo da Farmácia Gomes era requerida através da lista das matérias-primas e das condições necessárias para a sua preparação. Se a resposta fosse positiva, essa farmácia

procedia à realização do manipulado que depois seria entregue na Farmácia Gomes para depois ser concedida ao utente.

### **2.2.3. Pouca Segurança no Aconselhamento**

Apesar do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas ser um curso bem estruturado, com elevada abrangência a nível teórico e que permite uma preparação para as diversas situações que um farmacêutico tem de encarar, este ainda descarta algumas áreas específicas que carecem de mais atenção.

Ao longo do estágio, fui sentindo alguma insegurança em certos atendimentos principalmente quando era solicitado algum produto relacionado com veterinária, dermocosmética ou ortopedia, visto que o primeiro contacto que tive com muitos destes produtos foi na farmácia. Portanto, nos primeiros tempos, tinha muitas vezes que recorrer aos meus colegas para me auxiliar no aconselhamento de forma a que o utente tivesse o melhor atendimento possível.

Com o avançar do estágio, através da experiência que obtive e com as competências que desenvolvi fui conhecendo melhor os diferentes produtos relativos às diferentes áreas que estavam presentes na Farmácia o que me permitia satisfazer, da melhor forma, as necessidades de cada utente.

## **2.3. Oportunidades**

### **2.3.1. Formações**

O farmacêutico, trabalhando numa área como a saúde, que está em frequente inovação, precisa de estar em constante atualização e, portanto, sujeita-se a uma formação contínua enquanto profissional desta área.

Durante a minha passagem pela Farmácia Gomes tive a oportunidade de assistir a diversas formações que nos eram proporcionadas de modo a conhecermos melhor os produtos que eram focados nessas formações e assim enriquecer os nossos conhecimentos e desempenho enquanto farmacêuticos. Destaco as formações de marcas como a Boiron® e a Bayer® e relativo a dermocosmética as marcas Filorga® e Apivita®.

Estas formações são principalmente benéficas quando se trata de produtos ou assuntos do qual não estamos tão familiarizados e que, de outra forma, teríamos que ser nós a procurar saber mais.

### **2.3.2. Avaliação Nutricional, Aconselhamento Dermocosmético Personalizados, Rastreios Auditivos**

A Farmácia Gomes apresenta ainda serviços com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos utentes e promovendo ainda um estilo de vida saudável.

Por isso, a farmácia possui avaliações nutricionais integradas no programa EasySlim<sup>®</sup>, em que, os utentes, com marcação devidamente antecipada, podem usufruir de um rastreio nutricional de forma gratuita. Se o *feedback* for positivo por parte do cliente pode dar-se continuidade a esse acompanhamento e é elaborado um plano nutricional que deve ser seguido, sendo muitas vezes, complementado com produtos da EasySlim<sup>®</sup> que a farmácia tem ao dispor.

Além disso, a farmácia conta também com diagnóstico personalizados relativos a dermocosmética, que de forma pontual, um especialista da área dá aconselhamento sobre o tipo de pele de cada utente e que produtos é que podem ser mais vantajosos para o seu uso. Este serviço pode ser benéfico para aquelas pessoas que gostam destes produtos, mas que têm algumas dúvidas de quais são os mais convenientes.

Os rastreios auditivos são outro serviço que a farmácia oferece de forma gratuita em que os utentes podem usufruir de um diagnóstico relativo à saúde auditiva, de forma mensal.

### **2.3.3. ValorMed<sup>®</sup>**

O ValorMed<sup>®</sup> é uma sociedade sem fins lucrativos e é responsável pela gestão de resíduos de embalagens de medicamentos vazias e medicamentos fora do prazo/uso e pode abranger embalagens de produtos de uso humano e veterinário. São disponibilizados contentores que são instalados nas farmácias comunitárias e Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (LVMNSRM).

A Farmácia Gomes coopera com a ValorMed<sup>®</sup> de modo a criar um sistema seguro de recolha e tratamento destes resíduos que, muitas vezes, os utentes, não sabem onde deixar.

### **2.3.4. Interações com Utentes de Perfis Farmacoterapêuticos Variados**

Sendo Esposende uma cidade que prima pelo turismo, que acontece durante todo o ano, mas que aumenta exponencialmente no verão, a elevada afluência de turistas à farmácia permite contactar com uma enorme variedade de pessoas de diferentes etnias, nacionalidades e faixas etárias. Para além disto, o facto da farmácia ficar localizada perto de um hospital e no

centro da cidade faz com que seja possível experienciar uma grande diversidade de atendimentos que tornam o estágio uma experiência bastante enriquecedora quer do ponto de vista profissional quer pessoal, exigindo um desenvolvimento constante de competências comunicacionais que são bastante úteis na formação da profissão.

### **2.3.5. Glovo®**

A Farmácia Gomes dispõe do serviço da Glovo, que permite a entrega ao domicílio de qualquer produto que não seja sujeito a receita médica. Este serviço permite que os utentes não tenham que se deslocar à farmácia em caso de não ser possível devido a doença ou qualquer outro motivo.

Numa altura em que as compras online são cada vez mais comuns, o facto da Glovo permitir a entrega do produto na hora em que se faz o pedido é uma vantagem em relação à concorrência em que, muitas vezes a entrega não é imediata.

## **2.4. Ameaças**

### **2.4.1. Medicamentos Esgotados**

Muitas foram as vezes que, durante o meu estágio me deparei com vários medicamentos que se encontravam esgotados. Estas situações causavam um grande transtorno para o utente que não consegue ver satisfeitas as suas necessidades. Quando se tratava de medicação habitual, alguns utentes preferiam ficar sem tomar a medicação do que estar a mudar de laboratório já que havia uma certa desconfiança em fazê-lo, apesar da explicação dada pelos farmacêuticos de que a substância ativa e dosagem são a mesma e que a eficácia, segurança e qualidade do medicamento se mantêm. No caso de medicamentos que não têm genéricos nem alternativas às substâncias ativas e/ou dosagens que se pretende torna-se ainda mais complicado, o que obrigava os utentes a procurar outra opção junto do médico, quando era necessário uma solução urgente.

O caso mais gritante foi o das insulinas, como por exemplo a Trulicity® e Ozempic®, em que a procura por estes antidiabéticos era muito maior que a oferta existente.

Esta situação é, muitas vezes, de difícil compreensão para alguns utentes que não conseguem depreender que este transtorno é alheio às farmácias, acabando por descarregar uma certa frustração ao farmacêutico que não tem qualquer poder sobre o *stock* do medicamento.

### **2.4.2. Desvalorização do Medicamento**

Ao longo do estágio, fui confrontado, frequentemente, por diversos utentes solicitando Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) sem apresentação de receita ou prescrição médica, o que mostra, desta forma, que o utente reconhece o medicamento como um bem de consumo desvalorizando a responsabilidade que a toma deste acarreta.

Muitas vezes, esta situação ocorria devido à toma de um medicamento numa situação anterior que se tornou eficaz para o efeito pretendido resultando numa medida de automedicação por parte do utente, descurando, o papel dos profissionais de saúde. Os conceitos de MSRM e medicamentos comparticipados também eram muitas vezes confundidos. Na opinião de alguns utentes, alguns medicamentos não comparticipados não carecem de apresentação de receita médica. Um exemplo são os colírios, em que, muitos deles, mesmo não sendo comparticipados, são MSRM e por vezes eram solicitados pelos utentes, ficando estes surpreendidos, quando lhes era exigido a apresentação de receita.

O farmacêutico deve assim ter um papel na promoção do uso racional do medicamento alertando os doentes para potenciais riscos do uso desadequado destes sem a indicação de um profissional de saúde.

### **2.4.3. Preços Mais Competitivos Noutros Locais ou Plataformas**

Apesar de deter a exclusividade dos MSRM, um problema recente para a Farmácia Comunitária tem sido o aparecimento de preços cada vez mais competitivos dos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM). Os locais de venda destes produtos e plataformas online conseguem oferecer preços mais vantajosos aos utentes devido ao elevado de número de compras e lhes possibilita obter descontos que permitem colocar preços que a farmácia não consegue. Esta situação torna-se financeiramente prejudicial para a farmácia, mas também pode acarretar consequências para os utentes, uma vez que, deste modo, as situações de auto-medicação são potenciadas pelo fácil acesso a estes MNSRM.

Como tal, o farmacêutico apresenta aqui um papel de maior relevância tendo a responsabilidade de fazer a diferença no atendimento comparativamente com os serviços prestados fora da farmácia. Este atendimento diferenciado pode ser a chave do sucesso para aproximar os clientes dos serviços farmacêuticos, em detrimento de outros, apesar de mais vantajosos financeiramente. A presença no mundo digital pode ser também, nos dias de hoje, um fator diferenciador de modo a promover conteúdo e aconselhamento de qualidade.



### **3. Casos Práticos**

#### **3.1. Caso Prático 1: Queimadura**

Uma senhora com cerca de 50 anos dirigiu-se à farmácia com uma queimadura que afetava o braço esquerdo e uma parte da mão, a queimadura teria sido originada a partir de um ferro de engomar a altas temperaturas. Comecei por questionar quando é que a queimadura tinha ocorrido e se tinha colocado ou tomado alguma coisa. Foi referido que a queimadura já tinha acontecido há uma semana atrás, sendo que menciona ter colocado Voltaren® Gel passados três dias visto que a situação não melhorava.

Depois de observar a queimadura, visualizo que esta conferia um tom de pele já algo amarelado, com alguma crosta e sinais de infeção. A utente relata ainda que não sente dor nem comichão e que o anti-inflamatório que tinha usado lhe pareceu não induzir nenhuma melhora.

Posto isto, aconselhei o uso de creme Fucidine® duas vezes ao dia durante um período mínimo de 7 dias. Este creme é bastante útil no tratamento de infeções bacterianas na pele, tem a capacidade de penetrar nas várias camadas da pele, mesmo quando danificadas. Questionei o utente se tinha algum creme cicatrizante em casa e, a utente respondeu que tinha o Bepanthen® Creme. Sendo assim, recomendei ao utente não colocar mais Voltaren® e alternar o Fucidine® com a aplicação do Bepanthen® Creme para ajudar na cicatrização e acelerar a reparação da pele.

Por último, alertei para que se a utente não verificasse melhoria ao fim de 7 dias seria necessário ser observada por um médico.

#### **3.2. Caso Prático 2: Diarreia**

Utente do sexo masculino, na casa dos 30 anos, dirige-se à farmácia reportando um quadro de fortes cólicas abdominais, tendo mencionado também algumas dejeções diarreicas naquele dia. Queria algo para interromper a diarreia e pediu Imodium®, visto que alguns colegas tinham tomado em casos semelhantes e tinha resultado.

Perante esta descrição, questionei se estava a tomar algum medicamento e se por acaso tinha feito alguma alimentação fora do habitual. O utente relata que a possível causa destes sintomas talvez tenha sido o convívio que teve no dia anterior em que ingeriu mais comida que o normal, nomeadamente grelhados e fritos. Disse-me ainda que estava com febre baixa.

Posto isto, aconselhei a toma do Buscopan Compositum N<sup>®</sup> para as cólicas visto que este apresenta a butilescopolamina na sua constituição que funciona como espasmolítico sobre a musculatura do aparelho gastrointestinal, e recomendei ainda o paracetamol por ser útil, neste caso, a sua ação analgésica devido às fortes dores abdominais e pela sua ação antipirética.

Questionei o utente se ia estar por casa e visto que este me respondeu afirmativamente recomendei a toma de Atyflor Hydra+<sup>®</sup> uma saqueta por dia de modo a re-equilibrar a flora intestinal e a prevenir uma desidratação. Sugeri também só tomar o Imodium<sup>®</sup> mais tarde, caso este fosse realmente necessário, como situações em que não tivessem fácil acesso a uma casa de banho ou em situações de trabalho.

Por fim, frisei a necessidade de uma hidratação adequada assim como uma alimentação mais equilibrada principalmente nos dias seguintes. Acrescentei que caso a situação não normalizasse nos próximos dias, o utente deveria procurar um médico.

### **3.3. Caso Prática 3: Infeção Fúngica Vaginal**

Utente do sexo feminino chega à farmácia e refere que pensa ter uma infeção fúngica vaginal, visto que apresentava sintomas semelhantes à última vez que tinha sido diagnosticada com esta patologia. Questionei que sintomas eram esses, sendo que a senhora queixa-se de comichão na vagina com ligeira vermelhidão ao seu redor e ainda corrimento branco. Após um pequeno diálogo verifiquei que de facto se tratava de uma candidíase vaginal.

Sendo assim, sugeri o tratamento com Gino-Canesten<sup>®</sup> em creme, para aplicar diariamente à noite durante 6 dias, idealmente após a higienização da zona íntima. Aproveitei para perguntar se fazia a higiene íntima com algum produto indicado para esse efeito. A utente respondeu negativamente e, assim sendo, aconselhei o uso do Isdin<sup>®</sup> Woman Gel Íntimo que pode ser utilizado diariamente e respeita o pH fisiológico, sendo que neutraliza os odores e alivia o prurido.

Alertei ainda para alguns cuidados necessários para evitar o aparecimento de infeções vaginais como fazer uma higiene regular e adequada da zona íntima, usar roupa pouco apertada e roupa interior de algodão, trocando esta diariamente, e ainda a necessidade de esvaziar a bexiga após as relações sexuais.

### **3.4. Caso prático 4: Doença Hemorroidária**

Utente do sexo masculino, com cerca de 50 anos, apresenta queixas de dor e prurido na região anal que lhe causa bastante desconforto. Refere ainda que tem tido dificuldade em

defecar, sendo que, quando consegue fazer, as fezes são de consistência dura e não contêm sangue.

Após as queixas apresentadas pelo utente, suspeito de doença hemorroidária. Como tal, recomendo a utilização de Faktu<sup>®</sup> de modo a atuar na dor e prurido. Para além disto, esta pomada impede as inflamações e promove a regeneração do tecido afetado. Informe-me que deve aplicar nas áreas afetadas 2 a 3 vezes ao dia, massajando de forma suave se for possível. Se for necessária a aplicação por via retal, o utente pode usar o aplicador e aplicar após a defecção.

Considerando a obstipação mencionada pelo utente, aconselhei o Psyllogel<sup>®</sup>, suplemento alimentar à base de fibra, este favorece a regulação intestinal através da formação de um gel protetor e calmante para as paredes intestinais, facilitando a formação de fezes fluidas e aporta prebióticos que promovem a manutenção de uma flora bacteriana saudável. Recomendei a toma de 1 a 4 saquetas por dia, conforme necessidade.

Por fim, incentivei a fazer a limpeza adequada da região anal e aumentar a ingestão de fluidos e fibras. Caso este não sentisse melhorias ao fim de alguns dias, deveria procurar um médico.

### **3.5. Caso prático 5: Sintomas Alérgicos Sazonais**

Jovem do sexo feminino dirige-se à farmácia e manifesta alguns sintomas alérgicos. Quando questionada acerca desses sintomas refere andar com corrimento nasal e ter bastantes espirros há cerca de 2 dias e ainda associado a uma congestão nasal e ligeira irritação na garganta. Menciona que é diabética sendo o único problema de saúde naquela altura, e que tinha em casa uma água hipertónica que costuma utilizar nestas situações.

Tendo em conta este quadro, recomendo o Telfast<sup>®</sup> anti-histamínico para alívio dos sintomas alérgicos como corrimento nasal e espirros. De modo a reduzir a congestão nasal, aconselho a lavagem com água hipertónica com posterior utilização do Vibrocil<sup>®</sup> Protect duas a três vezes ao dia sendo que este também promove a cicatrização da mucosa. Para criar uma emoliência na garganta e diminuir a irritação que o utente sente indico o Strepils<sup>®</sup> Sem Açúcar para fazer 4 a 5 pastilhas por dia.

Relembro que se o utente não sentir melhorias ao fim de 3/4 dias deve voltar à farmácia ou procurar aconselhamento médico.

#### 4. Considerações Finais

A realização do estágio na Farmácia Gomes foi bastante enriquecedora quer a nível profissional onde me foi permitido consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo de MICF, mas também a nível pessoal principalmente no desenvolvimento das competências comunicacionais que considero fundamentais num profissional de saúde.

Ao longo destes meses ficou perceptível que a população recorre cada vez mais às farmácias, muitas das vezes pela demora no atendimento dos hospitais e centros de saúde e também por nestes locais ser um serviço pago. O farmacêutico necessita de estar em constante atualização técnica e científica tendo em conta a diversidade de situações com que é confrontado diariamente, para que, deste modo, seja capaz de prestar os melhores cuidados de saúde e aconselhamento a todos os utentes.

Foi-me dada a oportunidade de realizar um conjunto de tarefas de forma autónoma passando por toda a gestão logística, nomeadamente a *backoffice* até ao atendimento. Um dos fatores que mais me impressionou foi toda a organização e processos inerentes ao *backoffice* que muito contribuem para o bom funcionamento da farmácia e que não é tão valorizado.

Em jeito de conclusão, a experiência do estágio em farmácia comunitária foi bastante positiva e conferiu-me aprendizagens que podem sustentar um futuro ingresso nesta área com a vantagem de já estar mais identificado e adaptado à exigência desta profissão.

## **Parte II**

# **“Estratégias Terapêuticas no Tratamento do Adenocarcinoma Ductal Pancreático”**

## **Lista de Abreviaturas**

apCAF – Fibroblasto Apresentador de Antígeno

APCs – Células Apresentadoras de Antígenos

Arg-I – Arginase-I

ARN – Ácido Ribonucleico

ATP – Adenosina Trifosfato

BRCA1 – *Breast Cancer 1*

BRCA2 – *Breast Cancer 2*

CA 19-9 – Antígeno Carboidrato 19-9

CAFs – Fibroblastos Associados ao Cancro

CD105 – Endoglina

CDKN2A – *Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A*

cfDNA – DNA livre circulante

CSFI – Fator Estimulante de Colónias de Macrófago

CTCs – Células Tumorais Circulantes

ctDNA – DNA Tumoral Circulante

CTLA-4 – Proteína Citotóxica 4 Associada a Linfócitos T

CXCL1 – Ligante 1 da quimiocina

CXCL12 – Ligante 12 da quimiocina

CXCL2 – Ligante 2 da quimiocina

dMMR – Deficiência no Reparo de Incompatibilidade de DNA

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

ECM – Matriz Extracelular

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*

EGFR – Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico

EUS – Ultrassonografia Endoscópica

FAP – Proteína de Ativação do Fibroblasto

FDA – *Food and Drug Administration*

FoxP3 – *Scurfin*

FSPI – Proteína Específica de Fibroblasto

GA – Gemcitabina mais Nab-paclitaxel

GM-CSF – Fator Estimulador de Granulócitos e Macrófagos

HIF-1 $\alpha$  – Fator Induzível por Hipóxia I alfa

iCAF – Fibroblasto inflamatório

IL-1 – Interleucina 1

IL-10 – Interleucina 10

IL-13 – Interleucina 13

IL-1 $\beta$  – Interleucina 1-beta

IL-4 – Interleucina 4

IL-6 – Interleucina-6

iNOS – Enzima Óxido Nítrico-Sintetase Induzida

IOPN – Neoplasia Oncocítica Papilar Intraductal

IPMN – Neoplasias Mucinosas Papilíferas Intraductais

IPTN – Neoplasia Tubulopapilar Intraductal

KRAS – *Kirsten Rat Sarcoma*

LPS – Lipopolissacarídeo Bacteriano

MCN – Neoplasias Císticas Mucinosas

MDSCs – Células Supressoras Derivadas de Mieloides

MDX-010 – Ipilimumab

MHC – Complexo Principal Histocompatibilidade

miRNAs – microRNAs

MLH1 – Gene de reparação de DNA Mlh I

MMPs – Metaloproteinases de Matriz

MSCs – Células-Tronco Mesenquimais

MSH2 – Gene de reparação de DNA Msh2

MSI-H – Alta Instabilidade de Microsatélites

myCAF – Miofibroblasto

nal-IRI – Irinotecano Lipossomal

NK – Células Natural *Killer*

NLRP3 – Domínio Pirina da Família NLR contendo 3

NTRK – Recetor Neurotrófico da Tirosina Quinase

PanIN – Neoplasias Pancreáticas Intraepiteliais

PARP – Inibidores da Poli Polimerase

PDAC – Adenocarcinoma Ductal Pancreático

PDGF – Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

PD-L1 – Proteína de Morte Celular Programada 1

PS – *Performance status*

PSCs – Células Estreladas Pancreáticas

RM – Ressonância Magnética

ROS – Espécies Reativas de Oxigénio

Shh – *Sonic hedgehog*

SMAD4 – *Smad Family Member 4*

TAMs – Macrófagos Associados a Tumores

TC – Tomografia Computadorizada

TCRs – Recetor de Células T

TGF- $\beta$  – Fator Transformador de Crescimento Beta

TMN - Tumor, Nódulo e Metástase

TP53 – *Tumor Protein p53*

T-regs – Células T Reguladoras

TRK – Recetores Quinases de Tropomiosina

VEGF2 – Fator de Crescimento Endotelial Vascular 2



VEGF-A – Fator de Crescimento Endotelial Vascular A

VEGFR1 – Fator de Crescimento Endotelial Vascular R1

$\alpha$ -SMA – Alfa-Actina do Músculo Liso

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura I</b> – Taxas de Incidência do Cancro do Pâncreas.....	28
<b>Figura II</b> – Métodos de triagem atualmente recomendados. (A e D)- EUS. (B)- Ressonância magnética. C- Colangiopancreatografia por ressonância magnética.....	31
<b>Figura III</b> – Desenvolvimento e progressão do cancro.(1)- Tecido pancreático saudável. (2)- Fase pré-cancro. As células estreladas pancreáticas diferenciam-se em CAFs e estes começam a produzir fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas. (3)- CAFs localizados na frente do tumor promovem desmoplasia e segregam fatores angiogénicos. (4)- Células do PDAC percorrem o fluxo sanguíneo com os CAFs, promovendo desta forma a metástase.....	36
<b>Figura IV</b> – Promoção do tumor e hipóxia. Estroma composto essencialmente por CAFs e colagénio que levam à hipóxia intratumoral resultando num estado imunotolerante e imunossupressor.....	38

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Sistema de Estadiamento TMN.....	29
<b>Tabela 2</b> - Escala de desempenho ECOG.....	43

## **RESUMO**

O cancro é uma patologia que ataca milhões de pessoas e representa grande parte das mortes associadas a doenças. Cada vez mais existe maior e melhor informação devido à constante investigação de todos os processos inerentes a estes tumores malignos. Ou seja, atualmente, estamos melhor preparados para combater esta enfermidade que é das mais temíveis a nível mundial.

Apesar dos avanços e melhorias nas taxas de sobrevivência da grande maioria dos cancros, o adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) continua com um prognóstico bastante reservado, com taxas de incidência e mortalidade a progredirem a níveis preocupantes. Assim sendo, o PDAC carece de melhor compreensão dos processos biológicos celulares que ocorrem durante todo o processo de invasão e disseminação das células tumorais.

Sendo a maioria dos casos detetados tardiamente, é necessário um diagnóstico mais precoce da doença ou a descoberta de novas estratégias terapêuticas que permitem aumentar a esperança média de vida do PDAC. No entanto, a biologia deste cancro e a resistência ao tratamento é fortemente determinado pelas interações das células cancerosas com o microambiente circundante.

Nesta dissertação são abordados os processos inerentes ao desenvolvimento do PDAC assim como formas de diagnóstico, focando no microambiente tumoral da doença e nas estratégias terapêuticas para o seu tratamento.

**Palavras-chave:** Adenocarcinoma ductal pancreático, microambiente, terapêutica

## **ABSTRACT**

Cancer is a condition that affects millions of people and accounts for a significant portion of deaths associated with diseases. Increasingly, there is greater and improved information due to ongoing research into all the processes inherent to these malignant tumors. In other words, currently, we are better prepared to combat this ailment, which is one of the most fearsome in the world.

Despite advances and improvements in survival rates for the vast majority of cancers, pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) continues to have a rather reserved prognosis, with incidence and mortality rates progressing at concerning levels. Therefore, PDAC lacks a comprehensive understanding of the cellular biological processes that occur throughout the invasion and dissemination of tumor cells.

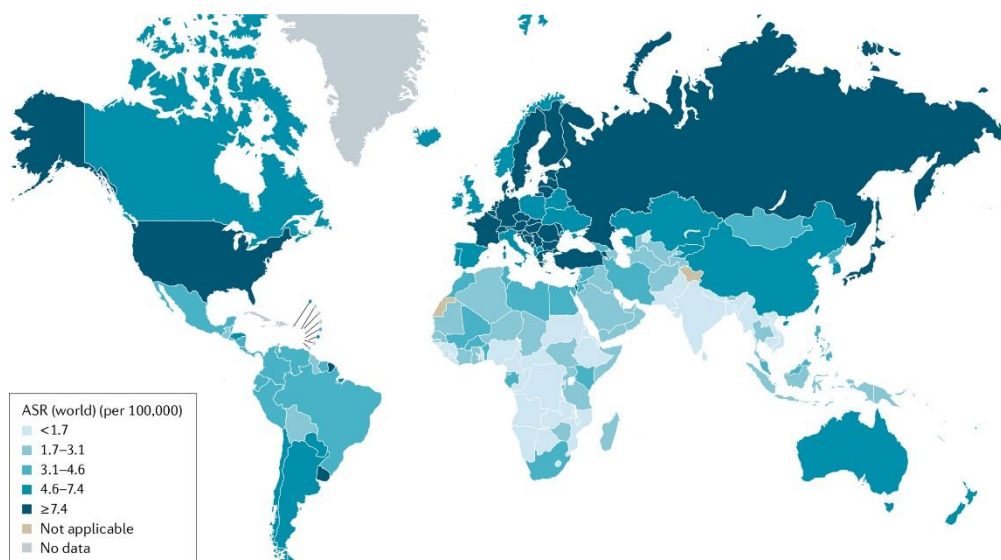
Given that most cases are detected at later stages, there is a need for earlier disease diagnosis or the discovery of new therapeutic strategies that can extend the average life expectancy of PDAC. However, the biology of this cancer and resistance to treatment are heavily influenced by the interactions of cancer cells with the surrounding microenvironment.

This dissertation addresses the inherent processes in the development of PDAC, as well as diagnostic methods, with focus on the tumor microenvironment of the disease and therapeutic strategies for its treatment.

**Keywords:** Pancreatic ductal adenocarcinoma, microenvironment, therapeutic

## INTRODUÇÃO

Apesar do grande desenvolvimento na compreensão da carcinogénese e do avanço das novas abordagens terapêuticas nos últimos tempos, o cancro do pâncreas ainda é uma das neoplasias mais fatais e com pior prognóstico a nível mundial.<sup>1</sup> O subtipo histológico mais comum por larga margem é o adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) representa 94% dos casos de cancro do pâncreas, que se desenvolve no tecido exócrino do órgão.<sup>2</sup> O PDAC ocupa a sétima posição entre as principais causas de morte por cancro em todo o mundo e o quarto lugar no Mundo Ocidental. Foram relatados em 2020, perto de 496 mil novos casos de PDAC e mais de 466 mil mortes. A previsão é que se tornará a segunda principal causa de morte por cancro até 2030.<sup>3</sup> É uma doença cujo risco aumenta com a idade, portanto, a mudança na estrutura etária da população global assim como a melhoria de diagnóstico são causas que explicam o aumento de incidência nos últimos anos, principalmente em países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento a incidência permanece razoavelmente baixa, como se pode ver na Figura I, não só pela expectativa de vida ser menor como também pela prevalência de um deficiente acesso aos cuidados médicos necessários para diagnosticar a doença.<sup>4</sup>



**Figura I** – Taxas de Incidência do Cancro do Pâncreas.<sup>5</sup>

Até aos dias de hoje, os melhores resultados para estes pacientes são obtidos quando há possibilidade de ressecção cirúrgica completa com quimioterapia adjuvante. Um dos problemas do PDAC é que no momento do diagnóstico mais de 80% dos doentes já apresenta um tumor primário irresssecável e metastático, o que torna a doença difícil de reverter. Outra complicação é que, dos doentes com cancro pancreático ressecável, apenas 15% estão no

estágio inicial (tumor T1 ou T2 sem metástases linfáticas). Isto traduz um dado muito preocupante, de que, unicamente uma percentagem de 2 a 3% dos pacientes diagnosticados apresentam o tumor numa fase primária, e aqueles que ainda podem ser submetidos a ressecção cirúrgica, a taxa de sobrevivência em 5 anos é de 15 a 40%.<sup>6</sup> Deste modo, é desde logo essencial identificar pacientes que tenham um risco elevado para o desenvolvimento do cancro pancreático. De forma a obter melhores resultados terapêuticos e em que a cura ainda é uma possibilidade, é fundamental que o diagnóstico seja feito numa fase inicial.<sup>7</sup> Atualmente, todos os tumores pancreáticos são classificados de acordo com o sistema Tumor, Nódulo e Metástase (TMN), representado na Tabela I, que se baseia na avaliação do tumor primário, estado dos gânglios linfáticos e presença ou não de doença metastática.<sup>8</sup>

**Tabela I** – Sistema de Estadiamento TMN.<sup>9</sup>

<b>Tumor primário (T)</b>	
<b>Tx</b>	Tumor primário não pode ser avaliado
<b>T0</b>	Nenhuma evidência de tumor primário
<b>Tis</b>	Carcinoma <i>in situ</i>
<b>T1</b>	Tumor limitado ao pâncreas, com diâmetro ≤ 2 cm
<b>T2</b>	Tumor limitado ao pâncreas, com diâmetro > 2 cm e ≤ 4 cm
<b>T3</b>	Tumor limitado ao pâncreas, com diâmetro > 4 cm
<b>T4</b>	Tumor envolve o plexo celíaco ou a artéria mesentérica superior
<b>Gânglios linfáticos regionais (N)</b>	
<b>N0</b>	Ausência de metástases em em gânglios linfáticos regionais
<b>N1</b>	Metástases em 1 a 3 gânglios linfáticos regionais
<b>N2</b>	Metástases em ≥ 4 gânglios linfáticos regionais
<b>Metástases à distância (M)</b>	
<b>M0</b>	Ausência de metástases à distância
<b>M1</b>	Presença de metástases à distância
<b>Estádio</b>	
<b>0</b>	Tis N0 M0
<b>IA</b>	T1 N0 M0
<b>IB</b>	T2 N0 M0, T1 N1 M0
<b>IIA</b>	T3 N0 M0, T2 N1 M0, T1 N2 M0
<b>IIB</b>	T3 N1 M0, T2 N2 M0
<b>IIIA</b>	T3 N2 M0
<b>IIIB</b>	T4 qualquer N M0
<b>IV</b>	Qualquer T qualquer N M1

A cirurgia apenas pode ser uma opção para uma minoria dos pacientes já que, devido à localização anatômica do pâncreas, são comuns problemas relacionados com o tumor e complicações que afetam as estruturas circundantes. A obstrução da saída biliar e gástrica assim como trombose da veia porta são exemplos de complicações difíceis de contornar para um cirurgião.<sup>10</sup> Assim sendo, é feita uma apreciação pré-operatória individual que inclui avaliação da relação entre o tumor e os grandes vasos adjacentes, juntamente com a presença de metástases, o que implica uma avaliação e consideração do risco-benefício associado a cada paciente.<sup>8</sup>

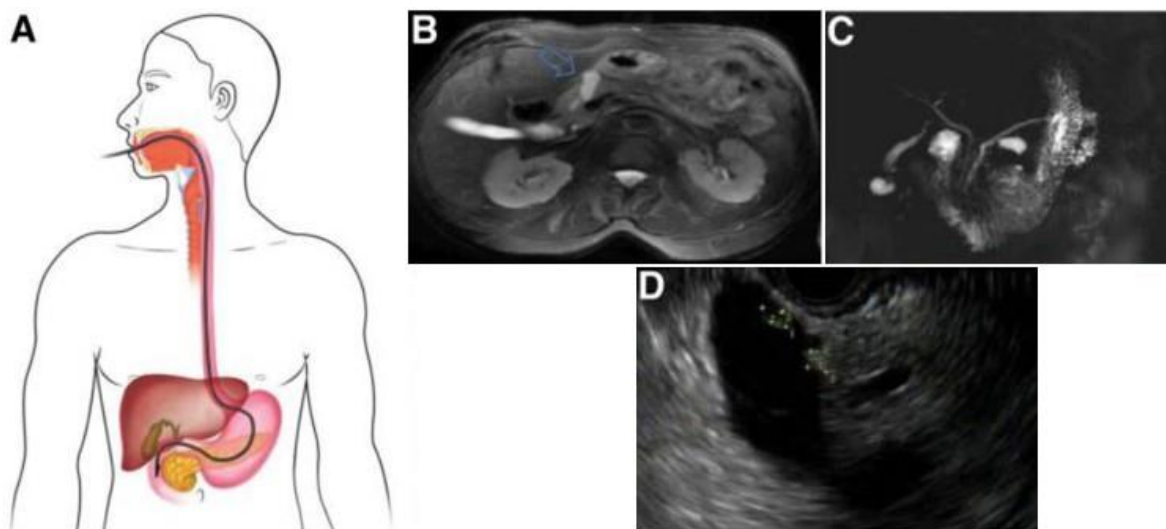
Outro problema acrescido é que a maioria dos sintomas como a perda de peso, dor abdominal, icterícia e náuseas, ocorrem numa fase avançada da doença e por vezes manifestam-se de forma impercetível.<sup>11</sup> Por outro lado, a PDAC é uma doença que debilita de maneira significativa os pacientes o que limita a possibilidade de serem utilizados tratamentos mais agressivos. A reação desmoplásica que se desenvolve é também uma desvantagem pela barreira que apresenta a diversas terapias antineoplásicas.<sup>3</sup>

Com taxas de sobrevivência a 1 ano de 29% e a 5 anos de 7% em todos os estágios são necessárias estratégias para uma triagem segura e eficaz em indivíduos de alto risco. No entanto, ainda não existem muitos programas de triagem de base populacional para PDAC devido à baixa prevalência na população em geral. De reforçar a necessidade de métodos de triagem precoces já que está comprovado que a taxa de sobrevivência diminui significativamente à medida que o tamanho do tumor aumenta.<sup>12</sup>

É, portanto, imprescindível conhecer os fatores de riscos que contribuem para o desenvolvimento da doença, com o objetivo de definir a população de risco e criar um protocolo de triagem assim como investir na pesquisa de técnicas de diagnóstico precoce. Assim sendo, existem fatores de risco modificáveis e não modificáveis que estão correlacionados com o PDAC.<sup>3</sup> O fator de risco modificável considerado o mais relevante no desenvolvimento do cancro pancreático é o tabagismo, sendo que se estima que 11 a 32% da incidência deste cancro esteja associada ao tabaco. Outros fatores passam pelo alto índice de massa corporal, baixa atividade física, consumo excessivo álcool, dieta desequilibrada e alta ingestão de carnes vermelhas.<sup>13</sup> Relativamente aos fatores de risco não modificáveis, que são aqueles relacionados com a idade, sexo, etnia, tipo sanguíneo, história familiar, microbiota e predisposição genética, existem algumas perturbações que podem ser consideradas de perigo como por exemplo, a diabetes, o cancro pancreático familiar (ocorrência de PDAC em pelo menos dois parentes de primeiro grau), a síndrome de Peutz-Jeghers, pancreatite hereditária, síndrome familiar de melanoma múltiplo atípico, síndrome de Lynch, polipose adenomatosa

familiar, síndrome hereditária de cancro de mama e ovário e ataxia telangiectasia.<sup>13</sup> O cancro pancreático hereditário representa cerca de 5 a 15% dos cancros do pâncreas e está relacionado com alterações genéticas.<sup>7</sup>

O diagnóstico deste tumor torna-se difícil devido à sua localização no retroperitônio, sendo uma zona de difícil acesso o que impossibilita a utilização de técnicas endoscópicas mais tradicionais. Outra dificuldade prende-se com o baixo contraste entre o PDAC e o pâncreas circundante o que corrobora a necessidade de protocolos de imagem especializados como a tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) de modo a obter imagens mais perceptíveis do tumor.<sup>14</sup> Os métodos de triagem atualmente recomendados podem usar uma combinação de ultrassonografia endoscópica (EUS) e/ou RM com colangiopancreatografia por ressonância magnética (Figura II). Estes são preferidos em relação à TC devido à ausência de radiação ionizante. As recomendações atuais indicam a triagem aos 50 anos, como uma das técnicas referidas, podendo esta ser feita mais cedo dependendo dos fatores de risco associados.<sup>2</sup> Está comprovado que a EUS é mais sensível para deteção de lesões sólidas enquanto a RM tem uma eficácia superior na deteção de lesões císticas. Isto leva a crer que ambas as modalidades devem ser usadas de forma complementar na vigilância do PDAC.<sup>13</sup>



**Figura II** – Métodos de triagem atualmente recomendados. (A e D)- EUS. (B)- Ressonância magnética. C- Colangiopancreatografia por ressonância magnética.<sup>2</sup>



## I. Lesões Precursoras

A capacidade de prevenção do PDAC assume um papel fundamental na obtenção de diagnósticos precoces através da compreensão de mecanismos e de lesões que impulsionam a neoplasia desde as suas formas iniciais.

As lesões-alvo ideais para vigilância pancreática são os tumores pequenos em estágio inicial e precursores de alto grau. As mutações germinativas tornam propício o desenvolvimento de lesões precursoras, sendo que, muitas vezes, a sua deteção acontece de forma não propositada em exames de imagem.<sup>15</sup> Existem alguns tipos de lesões precursoras do PDAC: as neoplasias pancreáticas intraepiteliais (PanIN), neoplasia oncócica papilar intraductal (IOPN), neoplasia tubulopapilar intraductal (IPTN) e os quistos mucinosos. Estas últimas subdividem-se em neoplasias mucinosas papilíferas intraductais (IPMN) e neoplasias císticas mucinosas (MCN). Todas estas lesões podem progredir para PDAC. A maioria dos PDAC decorre das PanIN, tornando-as nas lesões mais relevantes tendo em consideração a malignidade pancreática. Estas são definidas como lesões epiteliais não invasivas papilares ou planas microscópicas (< 5mm) no ducto pancreático. As PanINs fazem parte de um modelo de progressão tumoral em que acumulam uma série de alterações genéticas e epigenéticas impulsionando assim a evolução de displasia de baixo para alto grau. Por outro lado, os IPMN são neoplasias epiteliais visíveis (> 5mm), com epitélio mucinoso papilar, não invasivas, podendo ser encontradas em toda a extensão do pâncreas, mas, na grande maioria das vezes, estão presentes na cabeça do pâncreas.<sup>13</sup> Particularmente, as IPMN são as que possuem maior potencial para se transformarem em tumores malignos e com alta relevância clínica devido ao seu mau prognóstico. Morfologicamente, podem ter origem no ducto pancreático principal (maior progressão para malignidade), lateral ou misto. Assim como as PanIN, as IPMN apresentam diferentes graus de displasia que podem ser descritos de 3 formas diferentes de acordo com a gravidade apresentada: displasia de baixo grau, considerada benigna e com baixo risco de progressão maligna; displasia de alto grau, que apresenta uma forma pré-maligna, e os IPMN com carcinoma associado, em que, tal como o nome indica, já se tornou maligno. É fundamental distinguir rigorosamente os pacientes com IPMN de alto e baixo risco de forma a terem o tratamento adequado. De forma a monitorizar a progressão da doença estes pacientes devem ser mantidos sob vigilância e dependendo da fase da displasia o doente pode requerer de ressecção cirúrgica. No entanto, ainda não existem evidências cientificamente comprovadas das características dos precursores que podem evoluir para PDAC, e, portanto, por vezes a cirurgia pode ser um risco desnecessário para a saúde do utente.<sup>16</sup>

A IOPN é uma neoplasia intraductal composta por epitélio glandular oncocítico, mais frequente no sexo feminino. Caracteriza-se por apresentar quase exclusivamente uma displasia de alto grau e pela quase ausência de mutações somáticas. A nível macroscópico as IOPN identificam-se por grandes massas sólidas ou papilares em que o carcinoma invasivo se verifica em 30% dos casos. Outra neoplasia intraductal são as ITPN, com aspeto tubulopapilar típico e, tal como as IOPN, na grande maioria das vezes, apresentam displasia de alto grau. Do ponto de vista da morfologia, formam nódulos de glândulas tubulares dorsais e, estão associadas a um carcinoma invasivo até 70% dos casos, sendo, no entanto, mais raros.<sup>17</sup> A nível de mutações estas estão relacionadas frequentemente a mutações germinativas. Por outro lado, as NCM são neoplasias epiteliais formadoras de cistos e produtoras de mucina que surgem na região do corpo ou da cauda do pâncreas e não têm conexão com o sistema ductal pancreático. Tal como PanIN e IPMN, a NCM também é classificada em baixo e alto grau e estima-se que 15 a 30% dos MCN podem evoluir para PDAC invasivo.<sup>12</sup>

## 2. Alterações Genéticas e Biomarcadores

O aumento de mutações nas células de origem de um tumor é uma etapa fundamental tanto na fase inicial como no desenvolvimento da oncogénese.<sup>18</sup> Através de estudos de sequenciamento de todo o genoma é possível confirmar que o PDAC é caracterizado pela presença de múltiplas alterações genéticas. A mutação mais relatada e que acontece em mais de 90% dos casos deste cancro é a mutação no *Kirsten Rat Sarcoma* (KRAS), restrita ao codão 12, que codifica uma proteína de ligação ao GTP constitutivamente ativa que regula várias cascatas de sinalização, incluindo crescimento, proliferação e sobrevivência celular. Estas mutações estão presentes, numa grande parte das vezes, nas lesões precursoras IPMN e PanINs.<sup>19</sup> Nesse sentido, as mutações com perda de função nos genes supressores do tumor são relevantes e tendem a ter um efeito contrário, elevando a probabilidade de exacerbar ainda mais a doença como são os casos do *Tumor protein p53* (TP53), *Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A* (CDKN2A) e *Smad Family Member 4* (SMAD4). Por outro lado, existem os genes de manutenção do genoma que são responsáveis pela identificação e reparação de danos no ácido desoxirribonucleico (DNA). Quando se verifica a sua inativação, o DNA não é repostado eficientemente propiciando uma acumulação contínua destas deformações e, consequentemente, favorecendo a carcinogénese. O gene de reparação de DNA Mlh1 (MLH1), o gene de reparação de DNA Msh2 (MSH2), *Breast Cancer 1* (BRCA1) e *Breast Cancer 2* (BRCA2) são alguns exemplos destes genes. Além destas mutações, existem outros

mecanismos envolvidos no processo de desenvolvimento do cancro como a expressão de fatores de crescimento: recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e fator transformador de crescimento beta (TGF-  $\beta$ ). Os fatores angiogénicos: fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A), o fator de crescimento endotelial vascular R1 (VEGFR1) e fator de crescimento endotelial vascular 2 (VEGF2) contribuem também para a carcinogénese pancreática.<sup>7</sup>

Aos dias de hoje, ainda não existem dados conclusivos e validados para sugerir um biomarcador específico como ferramenta de triagem para PDAC. O antígeno carboidrato 19-9 (CA 19-9), é atualmente o biomarcador de diagnóstico mais utilizado para PDAC, embora tenha uma sensibilidade e especificidade abaixo do ideal no estágio inicial da doença. É um tipo de antígeno libertado pelas células do cancro do pâncreas, sendo, possível de ser detetado em níveis mais elevados no sangue de pacientes com PDAC. Existem várias limitações relacionadas com este biomarcador como é o caso da existência de outras condições patológicas e doenças que levam ao aumento dos níveis de CA 19-9 assim como a existência de pessoas que não têm a capacidade de sintetizar o antígeno e que levam a uma necessidade de uma avaliação e interpretação exaustiva dos resultados.<sup>20</sup> Têm emergido também outros métodos de deteção das denominadas biópsias líquidas em que são recolhidos componentes associados ao tumor, como DNA tumoral circulante (ctDNA) e células tumorais circulantes (CTCs). Existe o termo DNA livre circulante (cfDNA) que é usado para descrever DNA extracelular isolado do sangue ou de outros fluidos corporais e o que provém de células malignas é referido como ctDNA. As ctDNA são libertadas de células tumorais por apoptose, necrose ou excreção e contêm mutações específicas para as células cancerígenas das quais são libertadas.<sup>3</sup> As próprias mutações KRAS, TP53, CDKN2A, entre outras, são muitas vezes usadas como marcadores do PDAC tornando esta doença um bom alvo para usar o ctDNA para triagem, devido à presença desta mutação na grande maioria dos casos. No entanto, o facto destas mutações não serem exclusivas da doença PDAC é um ponto negativo. Outras alterações genéticas são usadas como biomarcadores, mas o facto de não serem específicas desta doença leva a que a estratégia passe por combinar marcadores de forma a tornar o diagnóstico mais eficiente.<sup>6</sup> As CTCs são células malignas que sofreram transição epitelial-mesenquimal invadem a corrente sanguínea diretamente ou através do sistema linfático. Podem ser células tumorais isoladas ou organizadas em grupo dando forma a um microambiente tumoral e podem ser eliminadas de tumores primários ou já num estágio metastático.

Outro biomarcador relacionado com a biópsia líquida são os exossomas que são vesículas extracelulares derivadas da membrana que contêm diversas proteínas, lípidos e ácidos nucleicos. Um ponto diferenciador entre elas é o seu conteúdo ser qualitativamente igual ao das células-mãe que as originam e no caso das células tumorais, serem produzidas de forma continuada. O seu papel na carcinogénese tem sido cada vez mais investigado uma vez que, tanto as células do cancro pancreático como as células do estroma libertam e absorvem exossomas.

Por último, uma referência aos microRNAs (miRNAs) que são pequenos RNAs não codificantes, transcritos a partir do genoma e têm um papel importante na regulação da expressão genética tanto transcricional como pós-transcricional. Esta expressão genética é modulada através inibição da tradução do mRNA específico afetando a sua diferenciação e proliferação celular, angiogénese e apoptose. Assim sendo, a desregulação da expressão de miRNAs pode levar à modificação das vias oncogénicas e de supressão de tumores contribuindo assim para todo processo de desenvolvimento do cancro. Posto isto, os miRNAs circulantes começam a ser usados para triagem de PDAC bem como para a previsão de resposta a medicamentos.<sup>21</sup> Cada vez mais outros fluidos corporais, para além do sangue, estão sobe efeito de estudo de modo a obter biomarcadores fidedignos desta doença como é o caso do suco pancreático, do líquido cístico e da própria urina e saliva. Com o intuito de melhorar a precisão diagnóstica, são muitas vezes usados diferentes biomarcadores combinados.<sup>3</sup>

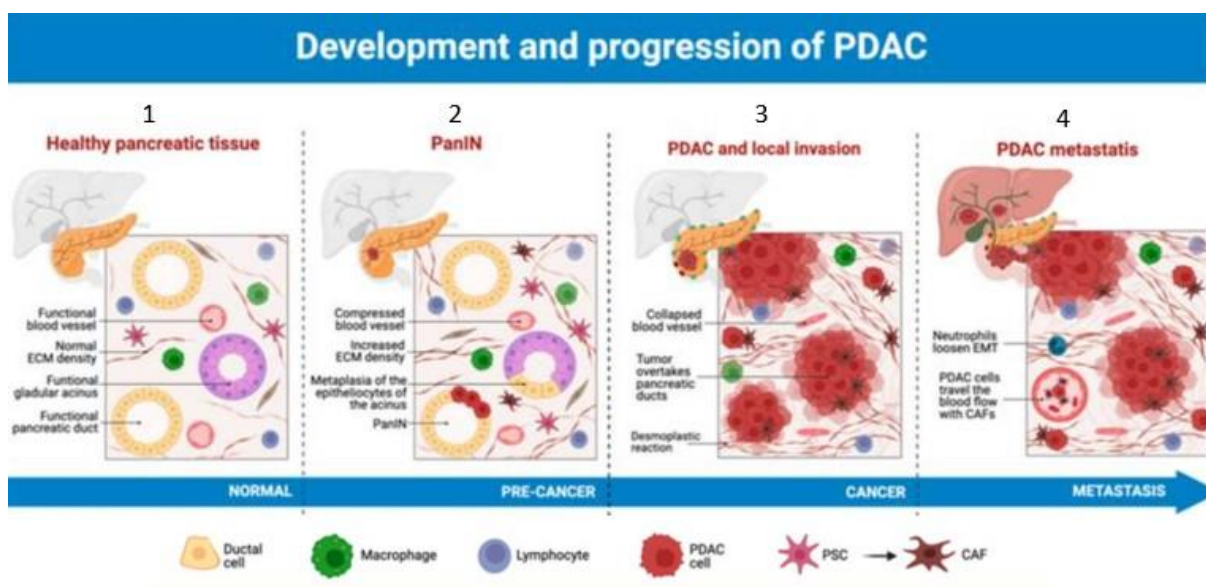
### **3. Microambiente Tumoral**

Aos dias de hoje, a eficácia do tratamento no adenocarcinoma ductal pancreático é baixa em grande parte devido à complexidade do seu microambiente tumoral (TME). O PDAC é caracterizado por desenvolver um estroma fibroso bastante denso com uma grande matriz extracelular (ECM) devido à reação desmoplásica induzida pela inflamação. Este estroma abundante, juntamente com as diversas células, formam uma barreira física e metabólica que impedem a penetração de fármacos limitando assim o sucesso das terapêuticas convencionais. A ECM fornece a estrutura de suporte para a angiogénese assim como o fornecimento de nutrientes para o funcionamento do órgão e crescimento do tumor. O microambiente tumoral é conhecido pela complexa rede de sinalização que conecta as células tumorais e outras unidades celulares imunossupressoras como as células T-reguladoras (T-regs), células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs) e macrófagos associados a tumores (TAMs).<sup>22</sup> A vasculatura tumoral do PDAC é também ela complexa devido ao reduzido número de vasos

sanguíneos contribuindo assim para um alto nível de hipóxia no interior do tumor. Dessa forma, os capilares e vasos linfáticos têm tendência a colapsar como consequência da elevada pressão intersticial.<sup>23</sup>

### 3.1. Fibroblastos Associados ao Cancro (CAFs)

Entre os variados componentes celulares que constituem a ECM, os mais relevantes são os fibroblastos associados ao cancro (CAFs). O estroma é composto por várias proteínas relacionadas com a ECM que são sintetizadas pelos CAFs como o colagénio e o ácido hialurónico e ainda fatores de crescimento e enzimas proteolíticas como as metaloproteinases de matriz (MMPs). Desta forma, os CAFs promovem a fibrose, comprimindo os vasos intratumorais e impedem a infiltração de células imunes reativas ao tumor.<sup>24</sup> Além disso, está comprovado que os CAFs também segregam fatores parácrinos, incluindo fatores de crescimento, quimiocinas e citocinas que promovem invasão tumoral, metástase e quimiorresistência (Figura III). Os diferentes tipos de CAFs diferem na expressão de citocinas reguladoras durante os vários estágios de PDAC e contribuem para a diversidade funcional dos CAFs.<sup>22</sup>



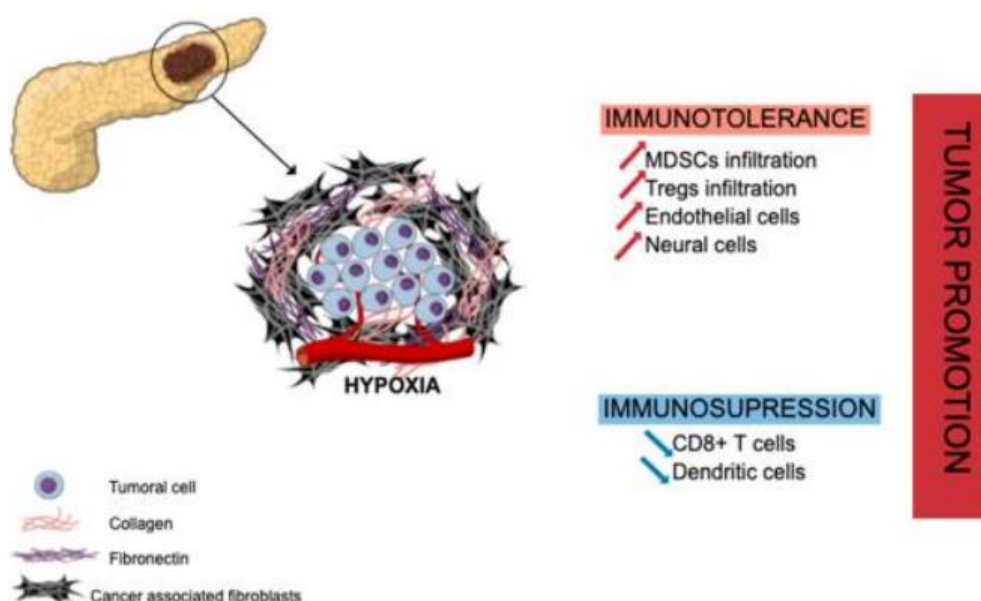
**Figura III** – Desenvolvimento e progressão do cancro. (1)- Tecido pancreático saudável. (2)- Fase pré-cancro. As células estreladas pancreáticas diferenciam-se em CAFs e estes começam a produzir fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas. (3)- CAFs localizados na frente do tumor promovem desmoplasia e segregam fatores angiogénicos. (4)- Células do PDAC percorrem o fluxo sanguíneo com os CAFs, promovendo desta forma a metástase.<sup>25</sup>

Os CAFs do estroma podem ter origem de vários tipos de células, incluindo as células estreladas pancreáticas (PSCs), fibroblastos residentes em tecidos, células-tronco mesenquimais (MSCs), células mesoteliais, adipócitos, células-tronco hematopoiéticas e ainda células circundantes da medula óssea.<sup>24</sup> A ativação dos CAFs ocorre em consequência de alterações do microambiente, como lesão pancreática ou devido à libertação de citocinas, como o fator transformador de crescimento-beta (TGF-  $\beta$ ), interleucina-6 (IL-6), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e Sonic hedgehog (Shh), sendo que, depois de ativados, expressam a alfa-actina do músculo liso ( $\alpha$ -SMA). A  $\alpha$ -SMA é considerada um marcador característico de CAFs, no entanto, devido à heterogeneidade da população dos CAFs não existe um marcador que possa ser considerado específico e que revele a sua ativação. Além desta, os CAFs podem expressar a proteína de ativação do fibroblasto (FAP), proteína específica de fibroblasto (FSP1) e PDGF.<sup>26</sup>

### 3.1.1. Funções dos CAFs

Para além das diferentes origens, os CAFs podem também ter funções divergentes, ao contrário do que inicialmente se pensava, estes aparentemente tanto podem ser promotores como supressores de tumores. Esta premissa começou a ser debatida quando se observou que a eliminação de  $\alpha$ -SMA<sup>+</sup>CAFs, com o objetivo de reduzir o estroma fibrótico, resultou num aumento de invasão tumoral e na agressividade do tumor.<sup>27</sup> Uma justificação plausível prende-se com o facto da hipóxia intratumoral sofrer um aumento exponencial quando se verifica a exclusão de miofibroblastos o que consequentemente promove a invasão tumoral e um fenótipo indiferenciado de células cancerígenas.<sup>28</sup> As células do sistema imunológico como as células dendríticas, TAMs, MDSCs, T-regs e células T citotóxicas são muitas vezes reguladas pelos CAFs através de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento que vão recrutar essas células antitumorais, tornando o microambiente imunossupressor. As IL-6 e VEGF são exemplos de citocinas que promovem a diferenciação das células mononucleares do sangue em MDSC e consequentemente suprimem a reprodução das células T estimulando a vascularização e a metástase das células cancerígenas. Outro exemplo, é que a expressão de FAP pelos CAFs leva à desagregação do colagénio tipo I, levando a um aumento da adesão dos macrófagos.<sup>22</sup> Os CAFs contribuem para o microambiente imunossupressor através da segregação de citocinas e quimiocinas supressivas como IL-6, interleucina 1-beta (IL-1 $\beta$ ), ligante 1 da quimiocina (CXCL1), ligante 2 da quimiocina (CXCL2) e ligante 12 da quimiocina (CXCL12). Alguns destes exemplos podem inibir diretamente a disfunção de células T ou indiretamente através da ativação de ligandos de ponto de verificação imunológica, também

denominados de checkpoints imunológicos. Esses checkpoints imunológicos, como a proteína citotóxica 4 associada a linfócitos T (CTLA-4) e a proteína de morte celular programada 1 (PD-L1), limitam a ativação dos linfócitos T quando da sua ligação.<sup>29</sup> O incremento da deposição de ECM responsável pelos CAFs provoca o aumento da rigidez do tumor reforçando a contratilidade das células tumorais, permitindo assim o desprendimento e invasão das células tumorais contribuindo para a metástase da PDAC.<sup>26</sup> Os CAFs têm também um papel relevante na angiogênese através da liberação do VEGF que é induzido pela hipóxia existente contribuindo para o crescimento e progressão do tumor, que está representada na Figura IV.<sup>24</sup>



**Figura IV** – Promoção do tumor e hipóxia. Estroma composto essencialmente por CAFs e colágeno que levam à hipóxia intratumoral resultando num estado imunotolerante e imunossupressor.<sup>30</sup>

O estroma fibrótico do PDAC limita a disponibilidade de nutrientes e oxigênio. Assim sendo, as células cancerígenas tendem a induzir o efeito Warburg (glicólise aeróbica) nos CAFs e deste modo, os CAFs libertam metabolitos ricos em energia, como lactato e piruvato, que são utilizados pelas células cancerígenas no ciclo mitocondrial, promovendo a produção eficiente de energia através da produção de adenosina trifosfato (ATP), via fosforilação oxidativa dando resultado a uma maior capacidade proliferativa. Este conceito em que os CAFs abastecem as células cancerígenas epiteliais designa-se por efeito Warburg reverso.<sup>31</sup> Além disso, por meio de autofagia, os CAFs podem fornecer alanina como fonte alternativa de carbono para manter o metabolismo e o crescimento do tumor. Além do suprimento direto de metabolitos, os CAFs também “alimentam” os tumores produzindo ECM rico em

nutrientes. Sendo assim, os CAFs desempenham um papel crucial ao ajudar os tumores a prosperar num ambiente que lhe é favorável.<sup>22</sup>

### 3.1.2. MyCAFs, iCAFs e APCs

Inicialmente foram identificados dois fenótipos diferentes de CAFs: o miofibroblasto (myCAF) e o inflamatório (iCAF). Os primeiros são detetáveis desde os estágios iniciais de formação do cancro, estão localizados junto às células tumorais e expressam um alto nível de  $\alpha$ -SMA que contribui para o estroma desmoplásico. Por outro lado, os iCAFs aparentam surgir apenas quando o tumor já não está numa fase prematura e estão mais afastados das células malignas, numa posição mais periférica, manifestando níveis baixos de  $\alpha$ -SMA e aumento da produção de citocinas inflamatórias, como IL-6. Apesar das diferentes características de cada um, eles podem transitar de um fenótipo para outro.<sup>25</sup> Assim sendo, o compartimento neoplásico indica uma heterogeneidade dos fenótipos dos CAFs através da secreção de TFG- $\beta$  e interleucina 1 (IL-1) das células cancerígenas. Deste modo, O IL-1 atua por meio de outros fatores regulatórios com a finalidade de gerar CAFs inflamatórios. Em contrapartida, o TFG- $\beta$  antagoniza este processo regulando negativamente a ativação do recetor de IL-1 o que leva a um favorecimento da diferenciação em myCAFs.<sup>24</sup> Mais recentemente, foi identificada a existência de outro fenótipo de CAF denominado de apresentador de antígeno (apCAF), uma nova isoforma de CAF, capaz de ativar células T CD4<sup>+</sup> através da expressão do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II. No entanto, presumiu-se a sua incapacidade de funcionar como células apresentadoras de antígenos (APCs) e, através de pesquisas atuais, verificou-se que os apCAFs têm origem de células mesoteliais e desempenham um papel na imunossupressão do tumor por meio da indução da formação de T-regs.<sup>25</sup> Os subtipos de diferentes CAFs, particularmente CAFs que restringem tumores ainda são poucos estudados. Estudos mais recentes comprovaram a multiplicidade funcional dos CAFs pela presença de uma glicoproteína transmembranar que pertence ao complexo recetor TFG- $\beta$ , denominada endoglina (CD105), distinguindo duas linhagens de fibroblastos. *In vivo*, os fibroblastos pancreáticos CD105<sup>+</sup> são mais numerosos e promovem o crescimento tumoral em contrapartida, os fibroblastos CD105<sup>-</sup> parecem suprimir o desenvolvimento tumoral através da ativação de células T auxiliares e células T citotóxicas.<sup>22</sup> Supõe-se que CD105<sup>+</sup> e CD105<sup>-</sup> derivam de fibroblastos percursores distintos espacialmente, no entanto, o seu papel ainda não está totalmente definido e carece de maior investigação.<sup>22</sup>



### 3.2. Macrófagos Associados ao Tumor (TAMs)

Os TAMs são uma das populações de células imunes mais abundantes do estroma do tumor. Derivam de uma população mista de macrófagos residentes em tecidos e monócitos circulantes. Estes podem ser divididos em dois subtipos que apresentam fenótipos e funções discrepantes. Os macrófagos M1 são considerados pró-inflamatórios e os M2 anti-inflamatórios, sendo por isso classificados de antitumorais e protumorais, respectivamente.<sup>32</sup> Algumas evidências que indicam que as células PDAC sob hipóxia promovem a polarização M2 dos TAMs, providenciando o potencial metastático das células cancerígenas.<sup>33</sup> Portanto, os macrófagos M2 perdem as suas capacidades de apresentação de antígenos e são induzidos a suprimir a resposta imune através de diversos mecanismos.<sup>34</sup> Os macrófagos M1 são encontrados com mais frequência nas vizinhanças das células tumorais o que levam a uma predominância nas fases iniciais da doença, enquanto que os macrófagos M2 são dominantes nas fases mais avançadas da doença e mais afastadas das células cancerígenas.<sup>35</sup> Os macrófagos M1 são ativados em resposta ao lipopolissacarídeo bacteriano (LPS) ou às citocinas IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ . Consequentemente, os M1 trabalham de forma a detetar e eliminar células tumorais e organismos patogénicos através da segregação de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. Por outro lado, os macrófagos M2 são induzidos pela interleucina 4 (IL-4), a interleucina 13 (IL-13), a interleucina 10 (IL-10) e TGF- $\beta$  a produzir altos níveis de citocinas, quimiocinas e componentes da matriz extracelular que promovem a reparação, a remodelação e a fibrose tecidual.<sup>36</sup>

As células tumorais regulam positivamente o fator estimulante de colónias de macrófago (CSF1) dando assim um impulso no recrutamento de macrófagos e na produção de EGFR que é o responsável pela migração de células tumorais. Este processo é crucial para a invasão e metástase do tumor.<sup>36</sup> Os TAMs são recrutados logo nas fases pré-cancerosa produzindo maior quantidade de estímulos inflamatórios e acelerando assim a progressão para PDAC.<sup>37</sup> Estas células induzem a imunossupressão no microambiente PDAC através de diferentes processos, incluindo a libertação de citocinas imunossupressoras produzidas por TAMs M2 como IL-10, IL-6 e TGF- $\beta$  e levam à inibição da atividade de células imunológicas como as células TCD8<sup>+</sup>.<sup>33</sup> Os TAMs intensificam também a sinalização dos checkpoints imunológicos, aumentando a secreção de CTLA-4 e PD-L1 o que afeta o reconhecimento imunológico pelas células T tal como acontece nos CAFs. Para além disso, os Tregs também são recrutados pelos TAMs através das quimiocinas que estes segregam. Os TAMs são altamente abundantes em áreas hipóxicas de PDAC e estão associados ao aumento da formação de vasos sanguíneos por meio da expressão de fator induzível por hipóxia 1 alfa (HIF-1 $\alpha$ ) que atua como um fator

de transcrição para muitos genes responsáveis pela angiogênese como é o caso de VEGF.<sup>38</sup> Estes macrófagos têm também uma contribuição para a linfangiogênese que representa uma importante via de disseminação de células tumorais para linfonodos regionais.<sup>39</sup> Os TAMs podem promover a metástase precoce do PDAC por meio da proangiogênese, promovendo a transição epitelial-mesenquimal, degradando a matriz extracelular e sustentando a sobrevivência e o crescimento dos locais de metastáse.<sup>36</sup> Os TAMs podem mediar a resistência à quimioterapia de forma indireta e direta. Por um lado, eles criam um ambiente adverso ao remodelar o estroma desmoplásico através da produção de enzimas produtoras de ECM e moléculas de remodelação de ECM (por exemplo MMPs). Por outro, suprimem a resposta imune contra a (in)eficácia da quimioterapia.<sup>33</sup> Além disso, a IL-10 derivada de macrófagos o que limita a proliferação de células natural killer (NK), enquanto que a sinalização TGF- $\beta$  em TAMs inibe a atividade citolítica de células NK.<sup>40</sup> A sinalização de domínio pirina da família NLR contendo 3 (NLRP3) em macrófagos conduz a diferenciação de células TCD4 em células Th2 promotoras de tumor, células Th17 e Tregs enquanto suprime a polarização de células Th1 e a ativação de células TCD8 citotóxicas.<sup>41</sup>

### **3.3. Células Supressoras Derivadas de Mieloide (MDSCs)**

As MDSCs são um conjunto heterogêneo de células derivadas da medula óssea marcadas pela sua origem mieloide e estado imaturo que se acumulam durante condições inflamatórias, como é o caso do PDAC. Estas células têm capacidades altamente supressivas da resposta imunológica através de diferentes mecanismos.<sup>41</sup> Em condições normais, as células mieloides imaturas sofrem diferenciação para células mieloides maduras como macrófagos, células dendríticas ou granulócitos. Em condições patológicas, esse processo é bloqueado e as células mieloides imaturas são ativadas e formam-se os MDSCs, impedindo assim a formação das células mieloides imunogênicas.<sup>42</sup>

Sofrem acumulação no sangue periférico e são recrutadas para os locais primários do PDAC. As células tumorais e estromais produzem fatores que induzem a expansão de MDSCs como o GM-CSF (fator estimulador de granulócitos e macrófagos), VEGF e COX-2, sendo que a STAT3 é o principal fator de transcrição que regula este processo.<sup>42</sup> A ativação dessas células leva a um aumento significativo de marcadores imunossupressores como a arginase-I (Arg-I), a enzima óxido nítrico-sintetase induzida (iNOS) e espécies reativas de oxigênio (ROS).<sup>43</sup> O aumento da atividade da arginase e da iNOS nas MDSC leva ao aumento do catabolismo do aminoácido L-arginina culminando no seu consumo total e proporcionando a inibição da proliferação das células T devido à escassez de L-arginina.<sup>44</sup> A produção de ROS tem a

capacidade de interferir na resposta imune de maneira específica através do antígeno. A reação do NO com o superóxido gera peroxinitrito inibindo, desta forma, as células T pela nitração dos seus recetores (TCRs) e reduzindo a sua aptidão para dar resposta aos complexos MHC-antígeno.<sup>45</sup> Para além disso, as MDSCs promovem a angiogénese e metastáse tumoral.

### **3.4. Células T Reguladoras (Treg)**

As células T reguladoras existentes no PDAC são, em grande parte, “células induzidas”, originárias dos tecidos periféricos quando estimuladas por citocinas como TFG-beta e IL-2. O *scurfin* (FoxP3) é um fator de transcrição essencial na diferenciação dos Tregs tendo, portanto, um papel relevante nas características fenotípicas e funcionais que apresentam.<sup>46</sup>

Em indivíduos saudáveis, a sua função prende-se com a manutenção da tolerância imunológica e na prevenção de doenças autoimunes.<sup>32</sup> No entanto, no PDAC, o aumento da infiltração de FoxP3+ Treg está associado a um prognóstico mais reservado.<sup>47</sup> As Tregs apresentam a capacidade de diminuir a resposta imune dos linfócitos TCD8<sup>+</sup>, direta ou indiretamente, através da secreção de citocinas imunossupressoras, incluindo IL-10 e TFG-beta e aumentando a expressão da molécula reguladora do checkpoint imunológico CTLA-4.<sup>46</sup> Para além disso, interagem com as células dendríticas suprimindo a sua função imunológica através da inibição dos ligandos coestimuladores, interferindo assim na ativação das células T.<sup>48</sup> Desta forma, as Tregs contribuem para a evasão imunológica e a progressão tumoral.

## **4. Estratégias Terapêuticas**

Novas estratégias terapêuticas têm vindo a ser cada vez mais estudadas e desenvolvidas para o tratamento do PDAC. Apesar destas se focarem na cura ou longevidade do doente, é importante entender os objetivos e preferências do paciente bem como providenciar todos os cuidados de suporte que este possa necessitar.

Dentro das opções atualmente existentes, a quimioterapia continua a ser, aos dias de hoje, o método mais utilizado e mais eficiente no tratamento do PDAC. No entanto, a terapia direcionada e a imunoterapia têm dado passos significativos com o intuito de reduzir a toxicidade da terapêutica, alcançando benefícios consideráveis e com efeitos colaterais diminuídos.

#### 4.1. Quimioterapia

A quimioterapia foi primeira terapia sistêmica a demonstrar efeito no aumento de sobrevivência, já em 1997, através da gencitabina, um quimioterápico que bloqueia a síntese de DNA levando à morte das células em replicação.<sup>49</sup>

De modo a melhorar o tratamento, começaram a surgir terapias combinadas através da adição de agentes citotóxicos. Estas terapias combinadas, demonstraram uma maior eficácia na sobrevivência global em relação aos regimes individualizados. Em contrapartida, estão associados a taxas mais altas de efeitos adversos e de toxicidade limitante. Os principais agentes quimioterápicos utilizados têm como função danificar o DNA o que afeta direta e indiretamente a síntese e o reparo do DNA.<sup>50</sup>

Com a finalidade de definir quais as opções terapêuticas a que cada paciente pode ser sujeito é aplicado um método de avaliação que se denomina escala de desempenho Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) e que se baseia no modo como a doença afeta as funções do quotidiano dos doentes oncológicos, como se pode verificar na Tabela 2. O esquema apresenta cinco classificações que iniciam no grau 0, que inclui total atividade e sem impacto da doença, e vai até ao grau 5 que tem por consequência a morte do paciente.

**Tabela 2-** Escala de desempenho ECOG<sup>51</sup>

<b>Grau</b>	<b>Estado de Desempenho</b>
0	Totalmente ativo. Capaz de realizar todas as atividades sem restrição, tal como até ao aparecimento da doença.
1	Restrito a atividades físicas extenuantes, mas capaz de realizar trabalhos de natureza leve ou sedentária.
2	Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; está em pé mais de 50% das horas que está acordado.
3	Capaz de realizar apenas atividades de auto-cuidados limitados. Confinado à cama ou cadeira mais de 50% das horas que está acordado.
4	Incapaz de realizar qualquer atividade de auto-cuidado. Está totalmente confinado à cama ou cadeira.
5	Morte

Atualmente, a quimioterapia combinada é a mais utilizada no tratamento do PDAC e os tratamentos de primeira linha aplicados são o FOLFIRINOX (fluorouracil, ácido folínico, irinotecano e oxaliplatina) e a gencitabina com nab-paclitaxel, para casos de doentes com bom estado de desempenho (ECOG 0 ou 1) As recomendações destes dois regimes são baseadas no benefício de sobrevida destes em relação à gencitabina que era o tratamento padrão

anteriormente aplicado e que prevaleceu durante alguns anos.<sup>52</sup> Contudo, apesar dessa eficácia, os efeitos adversos mais significativos apresentados por estes é considerado um ponto negativo e pode ter influência na escolha do tratamento imposto a cada doente, uma vez que, apesar de serem reversíveis, os efeitos colaterais têm impacto na qualidade de vida do paciente.<sup>53</sup>

O nab-paclitaxel é um inibidor microtubular que está ligado a uma nanopartícula de albumina de modo a aumentar a sua biodisponibilidade, sendo que, combinado com gencitabina, apresenta maior tempo de sobrevida global em relação à sua administração individual.<sup>54</sup> Relativamente ao FOLFIRINOX, o irinotecano é um inibidor da topoisomerase I, enquanto a oxaliplatina é um inibidor da síntese de DNA e a sua transcrição acontece quando se liga às porções guanina e citosina. O ácido folínico é um derivado do ácido fólico que, aumenta os níveis desta vitamina e melhora também a atividade do 5-fluorouracilo, este interfere com a síntese de DNA e, em alguns casos, com a síntese de ácido ribonucleico (ARN).

Neste momento não existem estudos prospetivos que comparem FOLFIRINOX com a gencitabina mais nab-paclitaxel (GA), no entanto, existem vários estudos retrospectivos com evidências de vida real que sugerem que não se verifica nenhuma diferença significativa nos resultados clínicos além dos perfis de toxicidade, embora a maioria dos dados estabeleça uma leve tendência a favor da superioridade do FOLFIRINOX em relação à sobrevida global ainda que este apresente uma frequência superior de efeitos adversos.<sup>52</sup> Alguns exemplos desses efeitos passam por neutropenia, trombocitopenia, diarreia, neuropatia sensorial e fadiga.<sup>55</sup> Portanto, é de fácil percepção de que a escolha destes dois esquemas é muitas vezes apoiada na preferência do médico e/ou do paciente com base nos perfis de toxicidade.<sup>52</sup>

Para pacientes que têm um ECOG *performance status* (PS) de 2 é recomendado o uso de gencitabina individualizada ou então combinada com nab-paclitaxel, capecitaina ou erlotinibe com um ajuste proativo da dose ou do esquema de administração de modo a minimizar a toxicidade.<sup>56</sup> Relativamente aos pacientes com um ECOG PS de 3, que são aqueles que apresentam maiores comorbidades, além dos cuidados médicos paliativos devem receber terapia direcionada caso a caso.<sup>56</sup>

Quando se verifica progressão da doença durante o tratamento de primeira linha é necessário avançar para um regime de segunda linha. Nesse sentido, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a utilização de uma combinação que envolve 5-fluorouracil e irinotecano lipossomal como terapia de segunda linha, esta demonstrou benefício de sobrevida em pacientes que progrediram após terapia à base de gencitabina.<sup>57</sup> O irinotecano lipossomal

(nal-IRI) é uma formulação de irinotecano desenvolvida com o objetivo de prolongar o tempo na circulação sistêmica de forma a minimizar, em simultâneo, a toxicidade.<sup>49</sup>

Para pacientes aptos cuja doença progrediu com o uso de FOLFIRINOX como primeira linha, o uso de gencitabina e nab-paclitaxel pode ser aplicado como alternativa.<sup>56</sup> Por outro lado, a combinação de fluorouracil com oxaliplatina pode ser considerado como terapia de segunda linha para pacientes que continuaram a desenvolver PDAC com o tratamento de gencitabina com nab-paclitaxel.<sup>56</sup>

A gencitabina ou o fluorouracil podem ser encarados como terapêutica de segunda linha para pacientes que têm um ECOG PS de 2. Neste caso, pode-se ponderar a adição de nab-paclitaxel à gencitabina ou nanolipossomal irinotecano a fluorouracil, com ajustes de posologia de modo a minimizar a toxicidade.<sup>56</sup>

Devido à toxicidade cumulativa dos esquemas quimioterápicos é necessário avaliar a inclusão de um regime de manutenção de menor intensidade nos pacientes com resposta ou doença estável. Ou seja, em casos em que a doença não progrediu com o tratamento de primeira linha, mas que, devido aos efeitos colaterais, o paciente pode não conseguir continuar com essa terapia. A única terapia de manutenção aprovada é o olaparibe em pacientes com PDAC metastático associado a uma mutação BRCA germinativa após quimioterapia de primeiro linha à base de platina, como oxaliplatina ou cisplatina. Para outros pacientes, a terapia de manutenção pode significar apenas a simplificação do regime de quimioterapia inicial, por exemplo, a passagem da administração de gencitabina com nab-paclitaxel, para a administração de gencitabina isoladamente.

Esta terapia de manutenção tem sido cada vez mais integrada no tratamento padrão em PDAC e novos estudos tem sido realizados de forma que outros regimes possam ser selecionados.

Apesar de representarem em larga escala a maioria dos PDAC, a população mais idosa (> 70 anos), é, na maioria das vezes sub-representada em ensaios clínicos.<sup>52</sup> O tratamento desta população é um desafio e o foco centra-se essencialmente na melhoria da qualidade de vida e não no prolongamento da sobrevivência. Sendo assim, a seleção da terapia para esta faixa etária deve ser individualizada e ter como base a saúde geral do paciente, comorbidades apresentadas, estado nutricional e as preferências do doente no momento do tratamento.<sup>52</sup>

Como já foi referido, a cirurgia continua a ser a terapêutica mais eficaz e pode assumir um tratamento multimodal quando combinada com quimioterapia. Nestes casos, dependendo do estágio em que se encontra doença, esta quimioterapia pode assumir uma terapia adjuvante

ou neoadjuvante.<sup>58</sup> Ou seja, quando nos encontramos perante a doença no estado ressecável, pode-se aplicar a cirurgia seguida de quimioterapia adjuvante ou então a terapia sistémica neoadjuvante quando esta antecede a cirurgia.

Devido à dificuldade em tolerar a terapia sistémica após a cirurgia e de modo a diminuir os efeitos adversos do tratamento, foi necessário introduzir modificações a nível de dosagem no regime de FOLFIRINOX. Posto isto, em muitos casos, foi necessário suprimir o bolus de fluorouracil e reduzir a dose de irinotecano utilizado o que tornou os resultados dos estudos condizentes com os objetivos propostos e, deste modo, o mFOLFIRINOX passou a ser incluído como opção de tratamento preferencial.<sup>59</sup>

Em pacientes submetidos a cirurgia a recorrência da doença permanece comum. Isso deve-se, muitas das vezes, à metastização das células cancerígenas pancreáticas para outros órgãos, nestes casos, tem sido demonstrado o benefício da quimioterapia adjuvante.<sup>59</sup> No entanto, e apesar dos resultados positivos da utilização desta quimioterapia após a ressecção do PDAC, uma parte dos pacientes não se encontram aptos para prosseguir este tratamento devido a complicações pós-operatórias ou então, naqueles que recebem, são necessário ajustes significativos de doses.<sup>59</sup> Para além disso, mesmo naqueles pacientes submetidos a ressecção cirúrgica e quimioterapia adjuvante, alguns ainda apresentam recidiva em 2 anos.<sup>60</sup>

Tendo em conta estes problemas, a quimioterapia neoadjuvante tem vindo a ganhar relevância porque, para além de ser potencialmente mais tolerável, pode melhorar os resultados a partir da diminuição da taxa de margens cirúrgicas positivas.<sup>59</sup> Ou seja, a quimioterapia adjuvante tem a possibilidade de tornar a cirurgia uma opção viável tanto para pacientes com doença limítrofe ressecável como em doentes que inicialmente têm doença irressecável e não teriam perspectivas tratamento.<sup>59</sup>

## **4.2. Terapia Direcionada**

Além da quimioterapia existe a terapia direcionada que, tal como o nome indica, visa genes e proteínas específicas do PDAC assim como células do ambiente tecidual que contribuem para o desenvolvimento do cancro.<sup>61</sup>

Cerca de 5 a 9% dos pacientes com PDAC apresentam uma mutação BRCA germinativa.<sup>52</sup> Estes genes codificam proteínas que estão envolvidas na reparação e recombinação homóloga da quebra da cadeia dupla de DNA.<sup>62</sup> Os inibidores da poli (adenosina difosfato-ribose) polimerase (PARP) atuam contra as células com deficiência na reparação por recombinação homóloga através do aprisionamento do DNA no local de quebra da cadeia simples, impedindo

a sua reparação o que leva a quebras da cadeia dupla durante a replicação celular.<sup>62</sup> Deste modo, os inibidores de PARP resultam em danos no DNA e na morte de células tumorais. Sendo assim, está recomendada a utilização de olaparibe (inibidor PARP) para pacientes que possuem uma mutação germinativa BRCA1 ou BRCA2, que receberam quimioterapia de primeira linha com base em platinae e sem progressão da doença, por pelo menos 16 semanas, visto que doentes com esta mutação demonstraram melhores repostas com terapias à base de platina.<sup>56</sup>

A fusão do recetor neurotrófico da tirosina quinase (NTRK) é uma alteração genética específica que tem demonstrado ser um bom alvo terapêutico por ser um bom condutor oncogénico em PDAC, apesar de ser identificada em menos de 1% dos tumores.<sup>63</sup> As fusões envolvendo esta família de genes levam à expressão de rearranjos quiméricos dos recetores quinases de tropomiosina (TRKs), que têm, função quinase constitutivamente ativa conferindo um potencial oncogénico.<sup>64</sup> O larotrectinib e o entrectinib são inibidores de TRK1/2/3 e obtiveram a aprovação de FDA para pacientes que hospedam estas mutações.<sup>49</sup>

A terapia direcionada também pode combinada com quimioterapia de modo a obter melhores resultados. O erlotinibe, um inibidor do EGFR, que é uma proteína responsável pelo crescimento do tumor, juntamente com a gencitabina, demonstrou uma melhoria significativa na sobrevivida global. Apesar de aprovado pela FDA, este regime terapêutico não é muito utilizado como tratamento de primeira linha devido ao facto da melhoria de sobrevivida ser modesta comparativamente a outros regimes combinados.<sup>65</sup>

Sendo as mutações KRAS as mutações mais identificadas nos pacientes com PDAC têm vindo a ser desenvolvidos inibidores diretos deste alvo terapêutico. No entanto, ainda nenhum alcançou aplicação clínica devido à falta de locais de ligação de alta afinidade para medicamentos. Todavia, continuam a ser realizados ensaios clínicos, alguns deles promissores, principalmente em combinação com outras terapias, que têm expetativas de vir a ter resultados favoráveis num futuro próximo.<sup>66</sup>

### **4.3. Imunoterapia**

Têm sido desenvolvidas abordagens de imunoterapia de modo a ativar o sistema imune contra o PDAC. Deste modo, as vacinas são atualmente, uma ferramenta bastante valiosa da imunoterapia e têm vindo a ser exploradas vacinas peptídicas, vacinas de células dendríticas e de células tumorais, com diferentes resultados.<sup>67</sup>



Relativamente às células tumorais, estas têm sido geneticamente modificadas para produzir citocinas com função de ativarem o sistema imunológico de modo a induzir respostas imunes antitumorais sistémicas. O GM-CSF é conhecido por estar envolvido no recrutamento e diferenciação de células dendríticas, sendo estas apresentadores de antígenos tumorais promovendo a ativação das células T, contribuindo assim para a imunidade tumoral.<sup>68</sup>

A GVAX é uma vacina produzida através de duas linhagens de células cancerígenas que exprimem o GM-CSF. Os estudos realizados revelaram ser uma vacina segura e que demonstra induzir uma resposta de células T específicas da mesotelina.<sup>69</sup> De modo a inibir a células T reguladores, a vacina pode ser combinada com ciclofosfamida em dose baixa, de maneira a promover uma maior ativação de células T dentro dos agregados linfóides.<sup>70</sup>

A mesotelina é um antígeno associado ao tumor e é superexpresso na maioria dos PDACs. A CRS-207 é uma vacina projetada para libertar mesotelina no citoplasma de células apresentadoras de antígeno infetadas e, que conseqüentemente é processada e apresentada às moléculas MHC.<sup>71</sup> Esta combinação demonstra benefícios de sobrevivência promissores em relação à GVAX individualmente devido à indução de respostas de células T e citocinas, no entanto, falha em demonstrar benefícios em comparação com um tratamento à base de quimioterapia, em doentes previamente tratados, o que seria o objetivo principal.<sup>67</sup>

Apesar da evidência de ativação imune e da atividade antitumoral destas vacinas, os mecanismos de tolerância imune do microambiente tumoral inibem grande parte do potencial destas vacinas.<sup>70</sup> Sendo assim, procura-se aplicar estratégias imunoterapêuticas já utilizadas no tratamento de outros tipos de cânceres como os pontos de verificação ou chamados também de checkpoints imunológicos. Estes pontos de verificação estão envolvidos na regulação do reconhecimento do antígeno do receptor de células T por transdução da sinalização coestimulatória ou inibitória do sistema imunológico.<sup>72</sup> Um exemplo destes pontos é a proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) que consiste num regulador negativo de ativação das células T. Os ligantes B7 são expressos em células apresentadoras de antígenos (APCs) sendo que, o seu envolvimento com CTLA-4 inibem a ativação de células T.<sup>72</sup> O bloqueio de CTLA-4 demonstra ser uma abordagem promissora, no entanto, pouco benefício foi alcançado até agora pela aplicação de anticorpos CTLA-4 sozinhos no tratamento de PDAC.<sup>72</sup> O ipilimumabe (MDX-010) é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humanizado que bloqueia a interação ligante-receptor de B7 e CTLA-4.<sup>73</sup> No entanto, o bloqueio de apenas um checkpoint obteve resultados desanimadores visto que não parece ter efeitos suficientes na redução imunossupressora no PDAC.<sup>72</sup> Portanto, tem sido testado o seu potencial em combinação com outros agentes terapêuticos. Observou-se uma melhoria na OS

com a combinação de ipilimumabe com a vacina GVAX comparativamente com ipilimumabe isolado.<sup>74</sup> No entanto, esta combinação usada como terapia de manutenção não se traduziu em um aumento de OS em relação à continuação de FOLFIRINOX, que era o objetivo principal. Todavia, verificaram-se alterações na resposta imune tanto periférica como intratumoral o que sugere um efeito biológico deste regime com potencial para induzir atividade antitumoral, indicando a necessidade de uma investigação mais profunda nos próximos tempos.<sup>75</sup>

Por outro lado, a proteína PD-I, outro ponto de verificação imunológico, é expresso nas células T ativadas e está associada à morte celular programada. Esta proteína juntamente com um dos seus ligantes o PD-LI, um ligante da família B-7, inibe a atividade das células T e restringe a morte das células tumorais, dando desta forma um contributo para respostas imunes prejudiciais. Por isso, o bloqueio da ligação entre PD-I e PD-LI aumenta a resposta antitumoral.<sup>72</sup> O pembrolizumabe é um inibidor do PD-I aprovado como terapia de segunda linha para pacientes com teste positivo para deficiência no reparo de incompatibilidade de DNA (dMMR) com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H).<sup>56</sup> O reparo de incompatibilidades é uma maquinaria celular envolvida na reparação de inconformidades no DNA. Quando ocorre uma mutação ou metilação que leva à perda de expressão de uma proteína MMR diz-se que há uma deficiência de MMR, tornando-o clinicamente relevante já que prediz a sensibilidade aos inibidores de checkpoint.<sup>49</sup> Isto acontece porque, nos tumores com MSI-high, existe um aumento de neoantígenos que promovem o recrutamento de células imunes e fatores inflamatórios, indicando um prognóstico melhor.<sup>76</sup> No entanto, o dMMR é um evento raro entre pacientes com PDAC ocorrendo apenas em 0,8% dos casos da doença.<sup>49</sup> Assim sendo, é recomendado o teste de deficiência MMR ou instabilidade de microssatélites para pacientes com PDAC e que sejam candidatos a terapia com inibidores de checkpoints.<sup>52</sup>

Têm vindo a ser desenvolvidas estratégias terapêuticas que visam também as células imunossupressoras e os componentes acelulares do microambiente tumoral sendo que existem estudos cada vez mais promissores e que aumentam a esperança de terapias mais eficazes e mais segurança no tratamento do PDAC.

## **CONCLUSÃO**

Os números de casos do PDAC continuam em sentido crescente não só devido ao envelhecimento da população mundial mas também devido ao aumento de fatores de risco pancreáticos modificáveis.<sup>5</sup> Deste modo, é cada vez mais imperativo adotar intervenções populacionais com o objetivo de sensibilizar e informar acerca de medidas e hábitos que devem

ser implementados com o objetivo de promover a prevenção de diversas doenças, como o caso do cancro do pâncreas que tem repercussões quer a nível físico como emocional.

A identificação de indivíduos de alto risco juntamente com melhorias nas técnicas de rastreio assumem um papel fundamental na deteção precoce de doença que pode evitar a morte de milhares de doenças.<sup>5</sup> Nesse sentido, devido às especificidades do PDAC, que inclui aparecimento de sintomas em fases bastante avançadas e muitas vezes de forma vaga, é necessário identificar biomarcadores que sejam mais sensíveis e específicos.<sup>11</sup>

No entanto, é essencial compreender ainda melhor a evolução do microambiente durante a oncogénese para que a terapia seja abordada com sucesso e permita melhorar o prognóstico dos pacientes. O que acontece algumas vezes, é que essas terapias apresentam potencial em estudos pré-clínicos mas depois não se traduzem em ensaios clínicos o que corrobora a ideia de que apenas uma compreensão mais otimizada de todo o desenvolvimento do PDAC leva à eficácia de novas estratégias terapêuticas.<sup>36</sup>

Através dos diversos estudos que foram feitos nos últimos anos restam dúvidas que toda a complexidade do microambiente tumoral contribui para as características únicas e específicas do PDAC. As células do estroma para além de promoverem a proliferação de células cancerígenas através da indução de imunossupressão e evasão das células do hospedeiro, também funcionam como uma barreira física que inibe a eficácia de fármacos citotóxicos.<sup>30</sup> Por isso, optar por terapêuticas combinadas em que o objetivo passa por visar o estroma e as células cancerígenas é, muitas vezes, mais vantajoso. Contudo, têm surgido alvos terapêuticos com resultados bastante promissores que criam um otimismo em relação às terapias da próxima geração, que, muito provavelmente, serão multifacetadas envolvendo abordagens sinérgicas com multiagentes com o intuito de modular o microambiente imunossupressor para que seja possível uma resposta imunitária mais célere e eficaz.<sup>77</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TANASE, Cristiana Pistol *et al.* - Cancer stem cells: Involvement in pancreatic cancer pathogenesis and perspectives on cancer therapeutics. **World Journal of Gastroenterology**. ISSN 22192840. 20:31 (2014) 10790–10801. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10790.
2. DIAZ, Kelly E.; LUCAS, Aimee L. - Familial Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. **American Journal of Pathology**. ISSN 15252191. 189:1 (2019) 36–43. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.06.026.
3. TONINI, Valeria; ZANNI, Manuel - Early diagnosis of pancreatic cancer: What strategies to avoid a foretold catastrophe. **World Journal of Gastroenterology**. ISSN 22192840. 28:31 (2022) 4235–4248. doi: 10.3748/wjg.v28.i31.4235.
4. KLEIN, Alison P. - Pancreatic cancer: a growing burden. **The Lancet Gastroenterology and Hepatology**. ISSN 24681253. 4:12 (2019) 895–896. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30323-1.
5. KLEIN, Alison P. - Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**. ISSN 17595053. 18:7 (2021) 493–502. doi: 10.1038/s41575-021-00457-x.
6. OKANO, Keiichi; SUZUKI, Yasuyuki - Strategies for early detection of resectable pancreatic cancer. **World Journal of Gastroenterology**. ISSN 22192840. 20:32 (2014) 11230–11240. doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11230.
7. SAKORAFAS, George H.; SMYRNIOTIS, Vasileios - **Molecular Biology of Pancreatic Cancer: How Useful Is It in Clinical Practice?** Disponível em WWW:<URL:<http://www.serena.unina.it/index.php/>>.
8. ANSARI, Daniel *et al.* - Pancreatic cancer: Yesterday, today and tomorrow. **Future Oncology**. ISSN 17448301. 12:16 (2016) 1929–1946. doi: 10.2217/fon-2016-0010.
9. CONG, Lin *et al.* - Tumor size classification of the 8th edition of TNM staging system is superior to that of the 7th edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy. **Scientific Reports**. ISSN 20452322. 8:1 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-28193-4.

10. KLOSE, Johannes; RONELLENFITSCH, Ulrich; KLEEFF, Jörg - Management problems in patients with pancreatic cancer from a surgeon's perspective. **Seminars in Oncology**. ISSN 15328708. 48:1 (2021) 76–83. doi: 10.1053/j.seminoncol.2021.02.008.
11. SUN, Chen *et al.* - Proteome-based biomarkers in pancreatic cancer. **World Journal of Gastroenterology**. ISSN 10079327. 17:44 (2011) 4845–4852. doi: 10.3748/wjg.v17.i44.4845.
12. DIAZ, Kelly E.; LUCAS, Aimee L. - Familial Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. **American Journal of Pathology**. ISSN 15252191. 189:1 (2019) 36–43. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.06.026.
13. KLATTE, Derk C. F. *et al.* - Hereditary pancreatic cancer. **Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology**. ISSN 15321916. 58–59:2022). doi: 10.1016/j.bpg.2021.101783.
14. OBERSTEIN, Paul E.; OLIVE, Kenneth P. - Pancreatic cancer: Why is it so hard to treat? **Therapeutic Advances in Gastroenterology**. ISSN 17562648. 6:4 (2013) 321–337. doi: 10.1177/1756283X13478680.
15. PITTMAN, Meredith E.; RAO, Rema; HRUBAN, Ralph H. - Classification, morphology, molecular pathogenesis, and outcome of premalignant lesions of the pancreas. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**. ISSN 15432165. 141:12 (2017) 1606–1614. doi: 10.5858/arpa.2016-0426-RA.
16. ZHANG, Chaoyang *et al.* - Blood-Based Diagnosis and Risk Stratification of Patients with Pancreatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN). **Clinical Cancer Research**. ISSN 1078-0432. 2023) OF1–OF11. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-22-2531.
17. LUCHINI, Claudio *et al.* - Malignant epithelial/exocrine tumors of the pancreas. **Pathologica**. ISSN 1591951X. 112:3 (2020) 210–226. doi: 10.32074/1591-951X-167.
18. GOPALAN, Vishaka; HANNENHALLI, Sridhar - Towards a Synthesis of the Non-Genetic and Genetic Views of Cancer in Understanding Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Initiation and Prevention. **Cancers**. ISSN 2072-6694. 15:7 (2023) 2159. doi: 10.3390/cancers15072159.
19. SHOCKLEY, Kylie E. *et al.* - The Role of Genetic, Metabolic, Inflammatory, and Immunologic Mediators in the Progression of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms to

- Pancreatic Adenocarcinoma. **Cancers**. ISSN 20726694. 15:6 (2023) 1722. doi: 10.3390/cancers15061722.
20. VANEK, Petr *et al.* - Current Screening Strategies for Pancreatic Cancer. **Biomedicines**. ISSN 22279059. 10:9 (2022). doi: 10.3390/biomedicines10092056.
21. RAUFI, Alexander G. *et al.* - Advances in Liquid Biopsy Technology and Implications for Pancreatic Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 24:4 (2023). doi: 10.3390/ijms24044238.
22. ZHANG, Tianyi *et al.* - Cancer-associated fibroblasts in pancreatic ductal adenocarcinoma. **Cell Death and Disease**. ISSN 20414889. 13:10 (2022). doi: 10.1038/s41419-022-05351-1.
23. HENZE, Janina *et al.* - Enhancing the efficacy of car t cells in the tumor microenvironment of pancreatic cancer. **Cancers**. ISSN 20726694. 12:6 (2020). doi: 10.3390/cancers12061389.
24. VAISH, Utpreksha *et al.* - Cancer-associated fibroblasts in pancreatic ductal adenocarcinoma: An update on heterogeneity and therapeutic targeting. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 22:24 (2021). doi: 10.3390/ijms222413408.
25. MERCANTI, Leonardo *et al.* - PDAC, the Influencer Cancer: Cross-Talk with Tumor Microenvironment and Connected Potential Therapy Strategies. **Cancers**. ISSN 20726694. 15:11 (2023). doi: 10.3390/cancers15112923.
26. AWAJI, Mohammad; SINGH, Rakesh K. - Cancer-associated fibroblasts' functional heterogeneity in pancreatic ductal adenocarcinoma. **Cancers**. ISSN 20726694. 11:3 (2019). doi: 10.3390/cancers11030290.
27. ÖZDEMİR, Berna C. *et al.* - Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival. **Cancer Cell**. ISSN 18783686. 25:6 (2014) 719–734. doi: 10.1016/j.ccr.2014.04.005.
28. ÖZDEMİR, Berna C. *et al.* - Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival. **Cancer Cell**. ISSN 18783686. 25:6 (2014) 719–734. doi: 10.1016/j.ccr.2014.04.005.
29. FEIG, Christine *et al.* - Targeting CXCL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer. **Proceedings of**

the **National Academy of Sciences of the United States of America**. ISSN 00278424. 110:50 (2013) 20212–20217. doi: 10.1073/pnas.1320318110.

30. MULLER, Marie *et al.* - The Immune Landscape of Human Pancreatic Ductal Carcinoma: Key Players, Clinical Implications, and Challenges. **Cancers**. ISSN 20726694. 14:4 (2022). doi: 10.3390/cancers14040995.

31. PAVLIDES, Stephanos *et al.* - The reverse Warburg effect: Aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma. **Cell Cycle**. ISSN 15514005. 8:23 (2009) 3984–4001. doi: 10.4161/cc.8.23.10238.

32. OSTIOS-GARCIA, Lorena *et al.* - Understanding the immune response and the current landscape of immunotherapy in pancreatic cancer. **World Journal of Gastroenterology**. ISSN 22192840. 27:40 (2021) 6775–6793. doi: 10.3748/wjg.v27.i40.6775.

33. YANG, Sen; LIU, Qiaofei; LIAO, Quan - Tumor-Associated Macrophages in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Origin, Polarization, Function, and Reprogramming. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**. ISSN 2296634X. 8:2021). doi: 10.3389/fcell.2020.607209.

34. KEMP, Samantha B.; PASCA DI MAGLIANO, Marina; CRAWFORD, Howard C. - Myeloid Cell Mediated Immune Suppression in Pancreatic Cancer. **Cellular and molecular gastroenterology and hepatology**. ISSN 2352345X. 12:5 (2021) 1531–1542. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.07.006.

35. POH, Ashleigh R.; ERNST, Matthias - Targeting macrophages in cancer: From bench to bedside. **Frontiers in Oncology**. ISSN 2234943X. 8:MAR (2018). doi: 10.3389/fonc.2018.00049.

36. POH, Ashleigh R.; ERNST, Matthias - Tumor-associated macrophages in pancreatic ductal adenocarcinoma: Therapeutic opportunities and clinical challenges. **Cancers**. ISSN 20726694. 13:12 (2021). doi: 10.3390/cancers13122860.

37. LIOU, Geou Yarh *et al.* - Mutant KRAS–induced expression of ICAM-1 in pancreatic acinar cells causes attraction of macrophages to expedite the formation of precancerous lesions. **Cancer Discovery**. ISSN 21598290. 5:1 (2015) 52–63. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0474.

38. RIERA-DOMINGO, Carla *et al.* - Immunity, hypoxia, and metabolism—the ménage à trois of cancer: Implications for immunotherapy. **Physiological Reviews**. ISSN 15221210. 100:1 (2020) 1–102. doi: 10.1152/physrev.00018.2019.
39. WANG, Zhongqiu *et al.* - Lymphangiogenesis and biological behavior in pancreatic carcinoma and other pancreatic tumors. **Molecular Medicine Reports**. ISSN 17912997. 5:4 (2012) 959–963. doi: 10.3892/mmr.2012.745.
40. KRNETA, Tamara *et al.* - M2-polarized and tumor-associated macrophages alter NK cell phenotype and function in a contact-dependent manner. **Journal of Leukocyte Biology**. ISSN 0741-5400. 101:1 (2017) 285–295. doi: 10.1189/jlb.3a1215-552r.
41. DALEY, Donnele *et al.* - NLRP3 signaling drives macrophage-induced adaptive immune suppression in pancreatic carcinoma. **Journal of Experimental Medicine**. ISSN 15409538. 214:6 (2017) 1711–1724. doi: 10.1084/jem.20161707.
42. GABRILOVICH, Dmitry I.; NAGARAJ, Srinivas - Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. **Nature Reviews Immunology**. ISSN 14741733. 9:3 (2009) 162–174. doi: 10.1038/nri2506.
43. SHARMA, Vinit *et al.* - Myeloid-derived suppressor cells: Bridging the gap between inflammation and pancreatic adenocarcinoma. **Scandinavian Journal of Immunology**. ISSN 13653083. 93:5 (2021). doi: 10.1111/sji.13021.
44. GOEDEGEBUURE, P. *et al.* - **Myeloid-derived suppressor cells: general characteristics and relevance to clinical management of pancreatic cancer**
45. MARVEL, Douglas; GABRILOVICH, Dmitry I. - Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: Expect the unexpected. **Journal of Clinical Investigation**. ISSN 15588238. 125:9 (2015) 3356–3364. doi: 10.1172/JCI80005.
46. AOKI, Tomoko; NISHIDA, Naoshi; KUDO, Masatoshi - Current Perspectives on the Immunosuppressive Niche and Role of Fibrosis in Hepatocellular Carcinoma and the Development of Antitumor Immunity. **Journal of Histochemistry and Cytochemistry**. ISSN 15515044. 70:1 (2022) 53–81. doi: 10.1369/00221554211056853.
47. SMITH, Caitlyn *et al.* - Tumor microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma: Implications in immunotherapy. **World Journal of Gastroenterology**. ISSN 22192840. 28:27 (2022) 3297–3313. doi: 10.3748/wjg.v28.i27.3297.



48. JANG, Jung Eun *et al.* - Crosstalk between Regulatory T Cells and Tumor-Associated Dendritic Cells Negates Anti-tumor Immunity in Pancreatic Cancer. **Cell Reports**. ISSN 22111247. 20:3 (2017) 558–571. doi: 10.1016/j.celrep.2017.06.062.
49. RÉMOND, M. S. *et al.* - Are targeted therapies or immunotherapies effective in metastatic pancreatic adenocarcinoma? **ESMO Open**. ISSN 20597029. 7:6 (2022). doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100638.
50. PARK, Wungki; CHAWLA, Akhil; O'REILLY, Eileen M. - Pancreatic Cancer: A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**. ISSN 15383598. 326:9 (2021) 851–862. doi: 10.1001/jama.2021.13027.
51. **ECOG-ACRIN Cancer Research Group** - [Em linha] [Consult. 2 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL:https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>.
52. SINGH, Ritu Raj; O'REILLY, Eileen M. - New Treatment Strategies for Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. **Drugs**. ISSN 11791950. 80:7 (2020) 647–669. doi: 10.1007/s40265-020-01304-0.
53. PRINCIPE, Daniel R. *et al.* - The Current Treatment Paradigm for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Barriers to Therapeutic Efficacy. **Frontiers in Oncology**. ISSN 2234943X. 11:2021). doi: 10.3389/fonc.2021.688377.
54. HOFF, Daniel D. VON *et al.* - Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 369:18 (2013) 1691–1703. doi: 10.1056/nejmoa1304369.
55. SMITHY, James W.; O'REILLY, Eileen M. - Pancreas cancer: Therapeutic trials in metastatic disease. **Journal of Surgical Oncology**. ISSN 10969098. 123:6 (2021) 1475–1488. doi: 10.1002/jso.26359.
56. SOHAL, Davendra P. S. *et al.* - Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. **J Clin Oncol**. 38:2020) 3217–3230. doi: 10.1200/JCO.20.
57. WANG-GILLAM, Andrea *et al.* - NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. **European Journal of Cancer**. ISSN 18790852. 108:2019) 78–87. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.007.

58. CAPUTO, Damiano - Hot topics in pancreatic cancer management. **World Journal of Gastrointestinal Surgery**. ISSN 1948-9366. 15:2 (2023) 121–126. doi: 10.4240/wjgs.v15.i2.121.
59. IYENGAR, Siddharth; NEVALA-PLAGEMANN, Christopher; GARRIDO-LAGUNA, Ignacio - Updates on adjuvant and neoadjuvant treatment strategies for surgically resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. **Therapeutic Advances in Medical Oncology**. ISSN 17588359. 13:2021). doi: 10.1177/17588359211045861.
60. SARFRAZ, Humaira *et al.* - Review of Current Systemic Therapy and Novel Systemic Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. **Current Oncology**. ISSN 17187729. 30:6 (2023) 5322–5336. doi: 10.3390/curroncol30060404.
61. **Cancer.Net** - [Em linha] [Consult. 4 ago. 2023]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.cancer.net/cancer-types/pancreatic-cancer>>.
62. GOLAN, Talia *et al.* - Maintenance Olaparib for Germline BRCA -Mutated Metastatic Pancreatic Cancer . **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 381:4 (2019) 317–327. doi: 10.1056/nejmoa1903387.
63. DOSSO, Sara DE *et al.* - Metastatic Pancreatic Cancer: Current Treatment Options for Swiss Patients. **Healthbook TIMES Oncology Hematology**. ISSN 26732106. 8:2 (2021) 42–49. doi: 10.36000/hbT.OH.2021.08.032.
64. DOEBELE, Robert C. *et al.* - Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. **The Lancet Oncology**. ISSN 14745488. 21:2 (2020) 271–282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
65. LELLOUCHE, Lisa *et al.* - Systemic therapy in metastatic pancreatic adenocarcinoma: current practice and perspectives. **Therapeutic Advances in Medical Oncology**. ISSN 17588359. 13:2021). doi: 10.1177/17588359211018539.
66. KUNG, Heng Chung; YU, Jun - Targeted therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma: Mechanisms and clinical study. **MedComm**. ISSN 26882663. 4:2 (2023). doi: 10.1002/mco2.216.
67. CHRISTENSON, Eric S.; JAFFEE, Elizabeth; AZAD, Nilofer S. - Current and emerging therapies for patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: a bright future. **The Lancet Oncology**. ISSN 14745488. 21:3 (2020) e135–e145. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30795-8.

68. LAHERU, Dan; BIEDRZYCKI, Barbara; JAFFEE, Elizabeth M. - Development of a cytokine-modified allogeneic whole cell pancreatic cancer vaccine. **Methods in Molecular Biology**. ISSN 10643745. 980:2013) 175–203. doi: 10.1007/978-1-62703-287-2\_9.
69. ERIC, Lutz *et al.* - A lethally irradiated allogeneic granulocyte-macrophage colony stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic adenocarcinoma: A phase II trial of safety, efficacy, and immune activation. **Annals of Surgery**. ISSN 00034932. 253:2 (2011) 328–335. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181fd271c.
70. LUTZ, Eric R. *et al.* - Immunotherapy converts nonimmunogenic pancreatic tumors into immunogenic foci of immune regulation. **Cancer Immunology Research**. ISSN 23266074. 2:7 (2014) 616–631. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0027.
71. NAIR, Nitya *et al.* - Single-cell immune competency signatures associate with survival in phase II GVAX and CRS-207 Randomized Studies in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer. **Cancer Immunology Research**. ISSN 23266074. 8:5 (2020) 609–617. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0650.
72. CHENG, Xianliang; ZHAO, Gang; ZHAO, Yunqi - Combination Immunotherapy Approaches for Pancreatic Cancer Treatment. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**. ISSN 22912797. 2018:2018). doi: 10.1155/2018/6240467.
73. ROYAL, Richard E. *et al.* - Phase 2 trial of single agent ipilimumab (Anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Immunotherapy*. ISSN 15249557. 33:8 (2010) 828–833. doi: 10.1097/CJI.0b013e3181eec14c.
74. LE, Dung T. *et al.* - Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated pancreatic cancer. **Journal of Immunotherapy**. ISSN 15249557. 36:7 (2013) 382–389. doi: 10.1097/CJI.0b013e31829fb7a2.
75. WU, Annie A. *et al.* - A Phase II Study of Allogeneic GM-CSF–Transfected Pancreatic Tumor Vaccine (GVAX) with Ipilimumab as Maintenance Treatment for Metastatic Pancreatic Cancer. **Clinical Cancer Research**. ISSN 15573265. 26:19 (2020) 5129–5139. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1025.
76. AHMAD-NIELSEN, Soz Abdulrahman *et al.* - Frequency of mismatch repair deficiency in pancreatic ductal adenocarcinoma. **Pathology Research and Practice**. ISSN 16180631. 216:6 (2020). doi: 10.1016/j.prp.2020.152985.

77. RUBIN, Samuel J. S. *et al.* - The Tumor Immune Microenvironment in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Neither Hot nor Cold. **Cancers**. ISSN 20726694. 14:17 (2022). doi: 10.3390/cancers14174236.