

Pedro Felipe Almeida Louredo, Universidade de Rio Verde, Campus Goianésia  
Bianca Monteiro Dias, Universidade de Rio Verde, Campus Goianésia  
Aline Moreira Moraes, Universidade de Rio Verde, Campus Goianésia  
Matheus Vaz Ferreira, Universidade de Rio Verde, Campus Goianésia  
Talita Rodrigues Corredeira Mendes, Universidade de Rio Verde, Campus

## **ADENOCARCINOMA DUCTAL PANCREÁTICO: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE SOBRE BIOMARCADORES MOLECULARES, MICROAMBIENTE IMUNOLÓGICO E RESISTÊNCIA TERAPÊUTICA NA ERA DA MEDICINA TRANSLACIONAL**

**INTRODUÇÃO:** O adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) é responsável por mais de 90% das neoplasias malignas pancreáticas e representa uma das principais causas de mortalidade oncológica global, com sobrevida em cinco anos inferior a 12%. Sua biologia altamente invasiva, marcada por um estroma desmoplásico denso e microambiente imunossupressor, limita a eficácia de terapias sistêmicas convencionais. **OBJETIVO:** Integrar evidências contemporâneas, por meio de revisão sistemática e meta-análise, sobre biomarcadores genéticos, características do microambiente tumoral e mecanismos de resistência terapêutica no ADP, buscando identificar determinantes prognósticos e potenciais alvos terapêuticos emergentes. **METODOLOGIA:** A pesquisa foi conduzida nas bases PubMed, Embase e Web of Science entre janeiro de 2005 e julho de 2025. Foram incluídos estudos de coorte, ensaios clínicos e análises transcriptômicas que correlacionaram marcadores moleculares ou imunológicos com prognóstico e resposta terapêutica no ADP. Os desfechos principais foram sobrevida global (OS) e resposta objetiva (ORR). A qualidade dos estudos foi avaliada por GRADE e Newcastle–Ottawa. Modelos de efeitos aleatórios (DerSimonian-Laird) foram aplicados, com análise de heterogeneidade ( $I^2$ ) e viés de publicação (teste de Egger). **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foram incluídos 36 estudos, totalizando 7.128 pacientes. Mutações em *KRAS* foram detectadas em 89% dos casos, associadas a pior prognóstico (HR=1,74; IC95%: 1,46–2,03;  $p<0,001$ ), enquanto alterações em *TP53* e *SMAD4* correlacionaram-se com maior taxa de metástases e resistência à quimioterapia (HR=1,57; IC95%: 1,29–1,91). Tumores com expressão elevada de *PD-L1* apresentaram resposta inferior a regimes baseados em gemcitabina (OR=0,56; IC95%: 0,41–0,72), sugerindo papel imunossupressor significativo. A análise transcriptômica integrada revelou assinatura imune “fria” em 78% dos tumores, caracterizada por baixa infiltração linfocitária e sobreposição de vias de sinalização *TGF- $\beta$*  e *NF- $\kappa$ B*. Pacientes com alta densidade de células T CD8+ intratumorais demonstraram melhor prognóstico (HR=0,68; IC95%: 0,55–0,81), reforçando o potencial terapêutico de combinações entre imunoterapia e inibidores do microambiente estromal. Observou-se heterogeneidade moderada ( $I^2=42\%$ ), sem evidência significativa de viés de publicação. **CONCLUSÃO:** Esta meta-análise confirma que o adenocarcinoma ductal pancreático é uma neoplasia biologicamente complexa, sustentada por um núcleo mutacional dominado por *KRAS*, *TP53* e *SMAD4*, e por um microambiente imunossupressor e desmoplásico que limita a eficácia terapêutica. A integração de dados genômicos, imunológicos e transcriptômicos redefine o modelo biológico do ADP, apontando para estratégias terapêuticas combinatórias que visem remodelar o estroma, modular a imunidade tumoral e neutralizar vias de sinalização oncogênica.

**Palavras-chave:** Neoplasias Pancreáticas; Mutações Genéticas; Microambiente Tumoral