Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Evidências para o tratamento do Tumor de Estroma Gastrointestinal do Tipo Selvagem (GIST wild type)

Evidence for the Treatment of Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST Wild Type)

Evidencias para el tratamiento del tumor del estroma gastrointestinal tipo salvaje (GIST Wild Type)

Fabiana Camila Andrighi[1], Milena Moraes[1], Luciano Luiz Alt[1], Larissa Kochenborger Behm[1], Siomara Regina Hahn[1].

RESUMO

Objetivo: Revisar a literatura científica sobre as evidências disponíveis para o tratamento do Tumor do Estroma Gastrointestinal do Tipo Selvagem (GIST Wild type). **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, elaborada com base na estratégia PICO, por meio de buscas por estudos nas bases de dados PubMed e BVS, publicados entre os anos de 2011 e 2024. Dos 142 artigos inicialmente encontrados, 10 atenderam aos critérios de inclusão. **Resultados:** O GIST Wild type apresenta baixa resposta à terapia padrão indicada como primeira linha de tratamento, uma vez que não possui mutações nos genes *KIT* e *PDGFRA*. Seu tratamento envolve a identificação dos subtipos mutacionais envolvidos, o que permite o direcionamento de terapias-alvo mais específicas. **Considerações finais:** A revisão da literatura demonstrou a ausência de protocolos terapêuticos bem estabelecidos e de opções de tratamento com eficácia comprovada para GIST Wild Type, corroborando a necessidade de novas pesquisas acerca de possibilidades terapêuticas.

Palavras-chave: Tumores do Estroma Gastrointestinal, Wild type, Aplicação de novas drogas em teste.

ABSTRACT

Objective: To review the scientific literature on current evidence regarding the treatment of Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST Wild Type). **Methods:** This is an integrative literature review based on the PICO strategy. Searches were conducted in the PubMed and BVS databases, including studies published between 2011 and 2024. From na initial total of 142 articles, 10 met the established inclusion criteria. **Results:** GIST Wild Type exhibits low responsiveness to standart first-line therapy for GIST due the absence of *KIT and PDGFRA* mutations. Its treatment depends on identifying molecular subtypes to guide targeted therapeutic strategies. There are no universally accepted protocols or therapies with confirmed efficacy for this subgroup. **Final considerations:** The reviewed literature emphasizes the lack of standardized and effective treatment approaches for GIST Wild Type. These findings underscore the urgent need for further molecular and clinical research to better understand the disease and to develop specific, evidence-based treatment strategies for affected patients.

Keywords: Gastrointestinal Stromal Tumors, Wild type, Investigational new drug application.

RESUMEN

Objetivo: Revisar la literatura científica sobre la evidencia disponible para el tratamiento de los Tumores del Estroma Gastrointestinal Tipo Wild-Type (GIST Wild Type). **Métodos:** Se trata de una revisión integrativa de la literatura basada en la estrategia PICO. Se realizaron búsquedas en las bases de datos Pubmed y BVS, incluyendo estudios publicados entre 2011 y 2024. De un total inicial de 142 artículos, 10 cumplieron con los criterios de inclusión establecidos. **Resultados:** El GIST Wild Type muestra baia respuesta a la terapia

[1] Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo – RS.

SUBMETIDO EM: 7/2025 | **ACEITO EM: 8/2025** | **PUBLICADO EM: 9/2025**

estándarde primera línea para GIST, debido a la ausencia de mutaciones en los genes KIT y *PDGFRA*. Su tratamiento requiere la identificación de subtipos moleculares para orientar terapias dirigidas más específicas. A pesar de esto, no existen protocolos universalmente aceptados ni terapias co ficacia comprobada para este subgrupo. **Conclusión:** La literatura revisada destaca la falta de enfoques terapéuticos estandarizados y efectivos para el GIST Wild Type. Los hallazgos refuerzan la necesidad de más investigaciones clínicas y moleculares que permitan desarrollar estrategias terapéuticas específicas y basadas en evidencia.

Palabras clave: Tumores del Estroma Gastrointestinal, Wild type, Aplicación de nuevas drogas en investigación.

INTRODUÇÃO

O Tumor Estromal do Trato Gastrointestinal (GIST) corresponde a um tumor mesenquimal originário de células semelhantes às células intersticiais de Cajal do plexo mioentérico intestinal, que pode acometer qualquer região do trato gastrointestinal, sobretudo o estômago e o intestino delgado. Embora classificado como raro e corresponder a menos de 1% de todas as neoplasias gastrointestinais, ainda assim este tumor é considerado o mais frequente do trato gastrointestinal subjacente (MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA BRASILEIRA – MOC, 2020; UPTODATE, 2021). No Brasil, estima-se entre 1.800 a 5.000 novos casos de GIST ao ano, apesar de que ainda exista dificuldades no diagnóstico e falta de registros (OLIVEIRA RC, et al., 2021).

Aproximadamente 85% dos casos de GIST se apresentam, ao diagnóstico, como doença localizada, porém as metástases são comuns no fígado e na cavidade peritoneal e, em raríssimos casos, podem atingir pulmões, ossos e linfonodos loco regionais. Os sintomas principais incluem sangramento gastrointestinal evidente ou oculto, dor e desconforto abdominal, abdômen agudo e massa abdominal assintomática, além dos achados acidentais assintomáticos. Atingem predominantemente adultos mais velhos, com mediana de idade entre 65 e 69 anos, e raramente ocorrem em pessoas com menos de 40 anos. De 0,4 a 2% acometem jovens com idade inferior a 20 anos e geralmente estão relacionados a uma predisposição genética subjacente (MOC, 2020; UPTODATE, 2021; HEINRICH MC, et al., 2017).

O diagnóstico é baseado nos achados ultraestruturais do tecido e principalmente pelos marcadores imunohistoquímicos, visto que 95% dos GISTs apresentam expressão do antígeno CD117 a partir de uma mutação no receptor de transmembrana tirosina quinase (KIT), produto do proto-oncogene KIT. Cerca de 14% dos GISTs também podem apresentar mutações ativadoras no gene do receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas da tirosina quinase (PDGFRA), constituindo mais um marcador importante para o diagnóstico. KIT e PDGFRA são mutações oncogênicas mutuamente exclusivas em GISTs. As mutações do KIT comumente envolvem o éxon 11 (57–70%) ou o éxon 9 (5–18%), enquanto as mutações do PDGFRA ocorrem sobretudo no éxon 18 (> 90%).

As descobertas destas mutações permitiram a utilização de terapia direcionada com mesilato de imatinibe, inibidor específico de receptores de tirosinas quinases, revolucionando desta forma o tratamento da doença (MOC, 2020; UPTODATE, 2021; HEINRICH MC, et al., 2017; RUTKOWSKI P, et al., 2012). Entretanto, um grupo de aproximadamente 10 a 15% de pacientes não apresenta mutações de KIT/PDGFRA detectáveis, sendo classificados como GISTs do tipo selvagem (wild type), representado por características heterogêneas que englobam mutações em outras vias e apresentam sensibilidades diferentes às terapias usualmente utilizadas em GIST. Ocorrem em 85% dos casos de GISTs pediátricos e somente em 10 a 15% dos adultos, o que reforça sua relevância clínica.

As mutações mais comuns deste grupo incluem tumores deficientes em succinato desidrogenase (SDH), resultantes da mutação ou silenciamento de um dos quatro genes do complexo SDH, responsáveis por cerca de 90% dos GISTs wild type, enquanto os outros 10% do grupo são tumores competentes em SDH e apresentam mutações em outros sítios, como BRAF, NF1 e V600E. Por serem considerados incomuns e de características distintas, os GISTs wild type são pouco discutidos nos estudos, e os dados sólidos que norteiam a terapêutica e seguimento são limitados (MOC, 2020; UPTODATE, 2021; HEINRICH MC, et al., 2017).

Apesar da existência de segunda e terceira linha de tratamento, e da utilização da remoção cirúrgica como mecanismos evidentemente efetivos para o tratamento de GIST, o subconjunto *wild type* não possui tratamento medicamentoso estabelecido, o que dificulta o controle da doença e compromete a qualidade de vida dos pacientes. Diante desse contexto, ressalta-se a importância de elencar doenças raras como prioridade de saúde pública global. Essa necessidade se justifica pelo impacto coletivo significativo: embora cada doença individualmente afete um número pequeno de pessoas, juntas elas impactam a vida de milhões ao redor do mundo, enfrentando diagnósticos tardios e dificuldade no manejo precoce (CHUNG CCY, et al., 2022).

Além disso, pacientes com doenças raras como os GISTs wild type enfrentam impactos psicossociais como o isolamento, o sofrimento psicológico e a insegurança quanto ao prognóstico e acesso ao tratamento, o que corrobora a necessidade de implementar abordagens mais humanizadas e multidisciplinares que contemplem não apenas o tumor, mas o paciente em sua complexidade (GARRAFA V e PORTO D, 2020). Os avanços tecnológicos facilitam a detecção, como por exemplo a utilização da Inteligência Artificial (IA) na área da saúde, que cresceu exponencialmente nos últimos anos, com destaque ao auxílio no diagnóstico e tratamento de doenças raras. Estudos mostram como a IA pode analisar grandes volumes de dados para reconhecer padrões, colaborando para diagnósticos precoces e escolha de terapias eficazes (WOJTARA M, et al., 2023). Dentre essas doenças, os GISTs também se beneficiam da tecnologia.

Uma meta-análise demonstrou que a Ultrassonografia Endoscópica Assistida por IA (EUS-IA) alcançou uma sensibilidade de 92% e especificidade de 80% para diagnóstico de GISTs, taxas superiores às alcançadas por endoscopistas experientes (ZHOU Y, et al., 2023). Quanto ao tratamento, a IA tem contribuído para otimizar a estratificação de risco, bem como o planejamento e a execução cirúrgica, por meio de algoritmos que geram reconstruções 3D detalhadas da anatomia tumoral a partir de imagens pré-operatórias (MOGA DF, et al., 2024). Considerando as peculiaridades diagnósticas e terapêuticas do GIST, juntamente à escassez de protocolos bem definidos, este estudo tem como objetivo revisar a literatura científica atual em relação às evidências disponíveis para o tratamento do GIST wild type.

MÉTODOS

Estratégia de pesquisa

Primeiramente formulou-se a pergunta de pesquisa: Quais tratamentos estão sendo testados para Gist Wild Type? Foi utilizada a estratégia PICO (P - pacientes com GIST Wild type (qualquer idade e independendo de sexo), I - terapias de tratamento/ uso de TKI/novos tratamentos, C – ND e O - demonstrar disponibilidade de novos tratamentos), seguido da busca sistemática por estudos publicados entre os anos de 2011 e 2024 disponibilizados pelas bases de dados da PubMed e BVS, nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola. Foram utilizados os seguintes termos para a busca avançada: “Gastrointestinal Stromal Tumors”, ”Tumores del Estroma Gastrointestinal”, “Tumores do Estroma Gastrointestinal”, “Wild Type”, “investigational new drug application”, “aplicación de nuevas drogas em investigación” e “aplicação de novas drogas em teste”. Os descritores em saúde foram adaptados para a base de dados e combinados através do algarismo booleano “AND”.

Seleção dos estudos

Foram selecionados estudos do tipo ensaio clínico. Foram excluídos estudos do tipo revisão sistemática, relatos de caso, resumos, monografias, artigos não relacionados ao assunto e estudos cujos desfechos não tivessem relevância clínica. A seleção inicial dos artigos avaliou os títulos e resumos e a partir dos critérios de elegibilidade, os estudos foram selecionados para análise na íntegra. Todos os artigos incluídos passaram por aprovação de dois revisores.

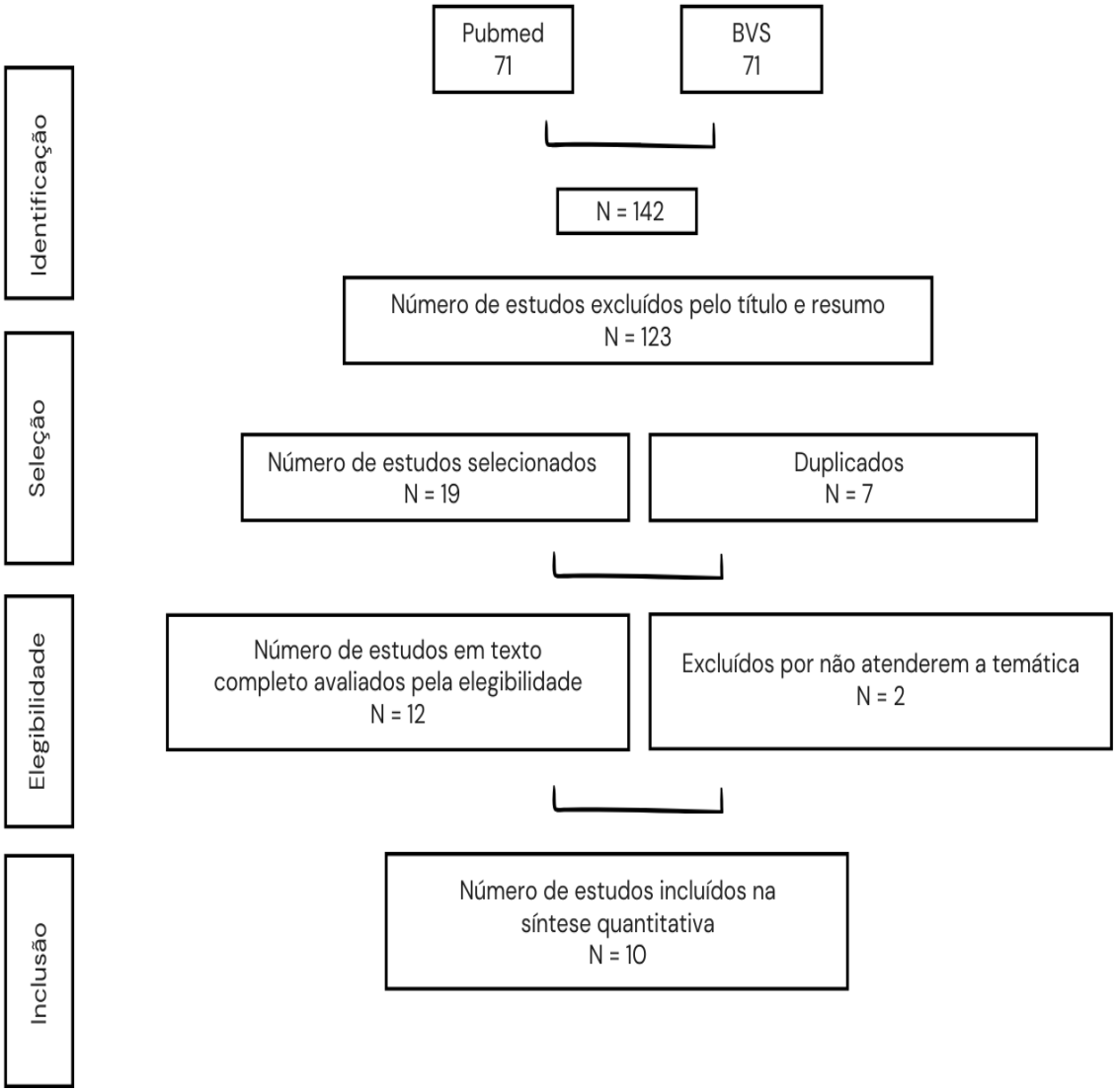
Elencando estudos completos publicados em periódicos de relevância na área, os artigos foram selecionados conforme atendiam ao objetivo desta revisão, sendo assim, para discussão final foram inclusos artigos que trouxessem opções de tratamento medicamentoso para os tumores do estroma gastrointestinal

do tipo Wild type, bem como informações acerca de diagnósticos e estratégias de manejo dos tumores gastrointestinais do tipo selvagem ou resistentes a terapia com inibidores de tirosina quinases. Também foram incluídos estudos que avaliaram novas propostas e estratégias para controle da doença avançada, metastática, sem presença de mutações KIT/ *PDGFRA* ou com novas e diferentes mutações e aqueles que avaliaram a eficácia das terapias com inibidores de tirosina quinase em pacientes com GIST Wild type.

RESULTADOS

Foram encontrados 142 estudos, destes 123 foram excluídos através da análise de títulos e resumos pois não atendiam os critérios de elegibilidade e sete foram excluídos por duplicidade. Para análise na íntegra foram incluídos doze estudos, dos quais dois foram excluídos por não atenderem a temática, resultando assim em dez artigos para análise final (**Figura 1**) representados segundo a recomendação PRISMA. Não foram encontrados estudos em língua portuguesa e língua espanhola que atendessem aos critérios estabelecidos.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos de revisão, segundo o PRISMA.



Fonte: Andrighi FC, et al., 2025.

As principais características de cada estudo incluído nesta revisão encontram-se resumidas no **Quadro 1**.

Quadro 1 – Características dos estudos encontrados sobre tratamentos para GIST Wild Type, n=10.

Ano/Base	Objetivos	Metodologia/Participantes	Contribuições
2020 PubMed	Testar a eficácia de Linsitinibe em pacientes com GIST *Wild type*	Ensaio multicêntrico de fase II N= 20 pacientes	Linsitinibe é bem tolerado em pacientes com GIST Wild type. Ensaios clínicos de agentes experimentais em subtipos selecionados de GIST são viáveis
2020 PubMed	Avaliar a eficácia e segurança do dasatinibe como tratamento de terceira linha para tumores estromais gastrointestinais (GIST)	Estudo multicêntrico prospectivo de fase II N= 58	Dasatinibe tem atividade antitumoral modesta com toxicidade modesta com toxicidades toleráveis em pacientes com GISTs metastáticos que falharam na terapia com imatinibe e sunitinibe, especialmente aqueles com GIST Wild type
2020 PubMed	Comparar a eficácia e segurança de ripretinib com placebo em pacientes com tumores estromais gastrointestinais avançados tratados anteriormente	Ensaio de fase III duplo- cego, randomizado, controlado por placebo N= 129	Ripretinib melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão mediana em comparação com o placebo e teve um perfil de segurança aceitável em pacientes com tumores estromais gastrointestinais avançados que resistentes aos tratamentos aprovados
2019 PubMed	Testar a atividade do vandetanibe, em pacientes com dSDH GIST	Estudo de Fase II N= 9	O vandetanibe na dose de 300 mg diários não foi bem tolerado por adultos com GIST deficientes em SDH
2016 PubMed	Relatar as análises de genótipo, segurança a longo prazo e resultados de atividade do ensaio inicial de regorafenibe em GIST	Ensaio multicêntrico de fase II N= 33 pacientes	O acompanhamento de longo prazo de pacientes com GIST metastático tratados com regorafenibe sugere benefício particular entre pacientes com mutações primárias no exon 11 do KIT e aqueles com GIST deficientes em SDH
2022 PubMed	Relatar os processos de cultivo de linhas celulares de GIST deficientes em SDH	Ensaio de Fase II	A cultura de células primárias em uma plataforma para controle da atividade celular in vivo demonstrando resposta na avaliação da temozolamida
2022 Pubmed	Relatar a caracterização molecular e o impacto terapêutico do imatinibe ajduvante, da temozolomida e outros	Estudo de fase II	Imatinibe adjuvante não é indicado para uso em GIST wild type. Expectativas se dão em torno da terapia com temozolamida, mas estudos seguem em andamento
2022 Pubmed	Analisar novos tratamentos sistêmicos incluindo ripretinib, avapritinib e imatinib a partir da identificação de perfil molecular	Estudo randomizado N=95 pacientes	Ripretinib foi estabelecido para tratamento de linha posterior de todos os tipos de GIST, incluindo GIST WT
2023 Pubmed	Avaliar o uso de regorafenib como primeira linha no tratamento de GIST metastático de tipo selvagem	Estudo de fase II N=15 pacientes	Regorafenib é favovável em GISTs deficientes em SDH, mas deve ser avaliada para uso como primeira linha em pacientes com GIST tipo selvagem avançado
2022 Pubmed	Analisar estudos que trazem a imunoterapia celular com CIK contra GIST tipo selvagem	Modelo pré-clínico	Não demonstrou efeitos significativos em GISTs avançados, mas parace oferecer toxicidade aos GISTs resistentes ao imatinibe, corroborando para pesquisas futuras

Fonte: Andrighi FC, et al., 2025.

DISCUSSÃO

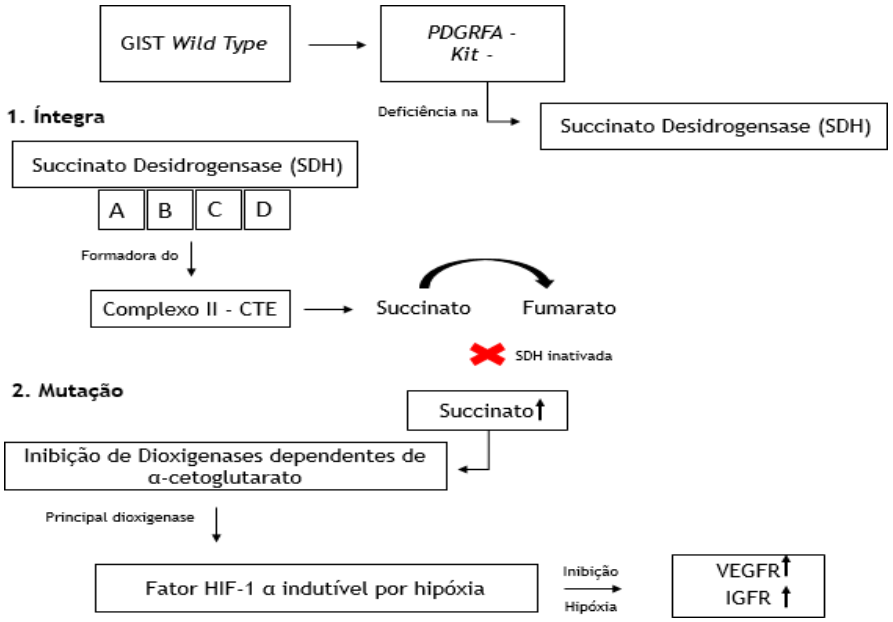
A fisiopatologia do GIST passou a ser melhor compreendida a partir da identificação das mutações KIT como um drive oncogênico. A presença de mutações do tipo KIT e PDGFRA possibilitou o tratamento alvo com inibidores de tirosina quinase (TKI), demonstrando efetividade e uma forte relação entre o sucesso da resposta e a presença destas mutações. Anteriormente os tumores que não apresentassem essas mutações eram classificados como GIST Wild-type, tendo apenas como parâmetro de classificação a negatividade para ambas as mutações KIT e PDGFRA.

Atualmente o GIST Wild-type é reconhecido como mais de um subgrupo biológico pela identificação de novas translocações e mutações, que posteriormente foram representados em estudos, demonstrando uma baixa sensibilidade ao tratamento de primeira linha com TKI (MOC, 2020; UPTODATE, 2021). O estudo SWOG de fase 3 com imatinibe, (inibidor de KIT e PDGFRA de primeira linha) em GIST avançado incluiu 395 pacientes, destes 12 foram enquadrados no grupo Wild-type, cuja taxa de resposta foi de apenas 8% (0% Resposta Completa (CR), 8% Resposta Parcial (PR)) em comparação a 66% (6% CR, 59% PR, p= 0,0001) para os pacientes com tumores KIT éxon 11 mutante (HEINRICH MC, et al., 2017).

A partir disto, os estudos se voltaram na identificação desses subtipos de mutações dentro do grupo GIST Wild-type, para subsequente direcionamento de terapias. Como resultados, os pacientes negativos para KIT e PDGFRA apresentaram em sua maioria uma deficiência na enzima succinato desidrogenase. Mutações nas vias RAS/RAF, incluindo BRAF e NF1 também foram identificadas em minoria. A succinato desidrogenase (SDH) é composta por quatro subunidades (A, B, C e D) e é responsável pela conversão do succinato em fumarato, além de funcionar como complexo II da cadeia de transporte de elétrons.

Uma mutação ou hipermetilação no promotor de genes deste complexo enzimático leva a inativação da proteína SDH e acúmulo de succinato dentro das células. Em conjunto essas alterações geram uma cascata de alterações metabólicas que incluem a inibição de dioxigenases dependentes de α-cetoglutarato. Dentro da família das dioxigenases está o fator-α prolil-hidroxilase (HIF-1 α) induzível por hipóxia, cuja inibição leva a estabilização independente de von Hippel Lindau de HIF- α e ativação constitutiva da sinalização de hipóxia. Por consequência, isto gera um aumento da expressão de alvos ajusante, como os receptores fator de crescimento endotelial vascular (VEGFRs) e receptores de fator de crescimento semelhante à insulina (IGFR) (HEINRICH MC, et al., 2017; RUTKOWSKI P, et al., 2012). A **Figura 2** representa este processo.

Figura 2 - Esquema representativo das mutações encontradas em GIST Wild Type e expressão de marcadores.



Fonte: Andrighi FC, et al., 2025.

A fim de incluir estes alvos, uma pesquisa envolvendo Sunitinibe, um inibidor oral de TKI, PDGFRA/B também inibidor dos VEGFRs 1,2 e 3, presentes em alguns GISTs Wild-type foi utilizado como segunda linha para tratamento de GIST inoperável, metastáticos ou após falha com Imatinibe. Os melhores resultados foram encontrados nos pacientes com mutação do éxon 9 do do KIT (doença estável – SD de 47%), seguido do grupo Wild-type (SD de 70%) e dos mutantes do éxon 11 do KIT (SD de 23%), através do emprego dos critérios RECIST (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos). A sobrevida livre de progressão (PFS) em um ano e a sobrevida global (OS) em dois anos para o grupo Wild-type foi de 57% e 70% (mediana 50,5 / 121 semanas), respectivamente.

Embora nenhuma resposta completa (CR) ter sido encontrada, os resultados demonstraram benefício clínico do sunitinibe em casos de GIST Wild-type (RUTKOWSKI P, et al., 2012). Posteriormente, Ami-Ben E, et al. (2016), analisaram a taxa de benefício clínico (CBR) do regorafenibe oral como terceira linha de tratamento para pacientes com GIST metastático, após falha de imatinibe e sunitinibe. O regorafenibe é um inibidor de multicinase direcionado a KIT e PDGFRA, bem como vias angiogênicas, como receptores VEGF 1–3, e receptores de fator de crescimento de fibroblastos (TIE2). Neste estudo a identificação de perda de função de SDH foi realizada e os pacientes pertencentes a este grupo obtiveram benefício clínico com resposta do tumor ou estabilização por 16 semanas ou mais, incluindo um caso de resposta metabólica completa por análise de FDG-PET.

A PFS neste grupo teve uma média de 10 meses. Enquanto o grupo de *Wild-type* não deficientes em SDH experimentou uma PFS mediana de apenas 1,6 meses. Desta forma, o regorafenibe apresentou respostas objetivas e de benefício durável em GIST deficientes em SDH, reforçando hipótese de que a inibição potente de VEGFR pode representar um mecanismo de controle desta doença. Um estudo de fase II publicado em 2023 chamado REGISTRI incluiu o regorafenib no tratamento do GIST WT com a hipótese de ser usado como terapia de primeira linha no KP-wtGIST avançado. Participaram 15 pacientes adultos com tumores avançados do tipo selvagem para os genes KIT e PDGFR (KP-wtGIST) deficientes de SDH e resistentes ao imatinibe sem tratamento sistêmico e analisou-se de que forma o medicamento inibe as vias de sinalização do tumor. 9 GISTs eram deficientes em SDH com localização gástrica e dos 6 proficientes em SDH, mutações foram encontradas em seus genes BRAF, NF1 e MAX.

Considerando os critérios RECIST e avaliação radiológica central, 2 pacientes (13%) tiveram respostas parciais e 13 (87%) demonstraram estabilização com a taxa de controle da doença (DRC) de pelo menos 12 semanas sendo de 86,7%. Nove (60%) pacientes obtiveram alguma redução dimensional, sendo 12% a mediana e 16,5% a média da redução do tumor. Se considerado os critérios de Choi e os 14 pacientes avaliáveis por ele, o estudo demonstra que 8 (57%) pacientes tiveram resposta parcial, número consideravelmente mais alto que o critério usado anteriormente; e 6 (43%) pacientes mantiveram a doença estável, número menor quando comparado aos critérios RECIST; a mediana de redução de densidade do tumor ficou em 20%.

Embora o estudo tenha sido encerrado precocemente pelo baixo acúmulo agravado pelo surto de COVID, concluiu-se que o regorafenib se compara favoravelmente a outros inibidores de tirosina quinase principalmente nos GISTs deficientes em SDH e deve ser avaliado para uso como primeira linha em pacientes com KP-wGIST avançado. Ainda dentro dos medicamentos de terceira linha, Zhou Y *et al* (2016), avaliaram a eficácia do dasatinibe oral no tratamento de GIST irressecável e/ou metastático, cuja doença progrediu após terapia com imatinibe e sunitinibe. Este medicamento também compreende um inibidor de tirosina quinase, porém atinge múltiplos alvos, incluindo Kit, PDGFR e a família de quinases (SRC). O endpoint primário foi a PFS em 3 meses.

Exame de mutação genética e identificação de mutações somáticas foram feitas. As medidas de eficácia de acordo com os genótipos verificaram que o PFS mediano em GIST Wild-type foi de 5,5 meses, representando os melhores resultados em comparação aos demais genótipos (PFS para GIST com mutação KIT no éxon 11, éxon 9 e PDGFRA D842V foi de 2,8 meses 4,2 meses e 3 meses, respectivamente). Em relação ao regorafenibe, o desatinibe apresentou PFS menor, não superando desta forma os benefícios do tratamento de terceira linha atualmente estabelecido. Entretanto, como a sobrevida livre de progressão dentro

do grupo Wild-type obteve resultado significativo, o desatinibe representa uma importante alternativa para os pacientes que não podem tomar regorafenibe.

O estudo sugere ainda uma relação entre a inibição de SRC e um potencial tratamento de GIST Wild-type devido a PFS de 4,5 meses em um paciente com detecção de SRC por sequenciamento de próxima geração (NGS). Mehren VM, et al. (2020) testaram o controle tumoral especificamente do GIST Wild-type através de outro mecanismo. Lisitinibe é um inibidor oral de TK com alvo no receptor IGF-1R e no receptor de insulina (IR), utilizado em pacientes com GIST recidivante ou refratário a imatinibe e sunitinibe e definidos como negativos para mutações KIT, PDGFRA e BRAF. A taxa de resposta e a taxa de benefício clínico em nove meses foi medida usando RECIST 1.1.

A imunohistoquímica para SDHA/B foi realizada, bem como a avaliação de expressão de IGF-1R, onde 88% dos pacientes apresentaram perda de SDHB (destes 35% também apresentaram perda de expressão de SDHA) e 71% apresentaram alta expressão de IGF-1R. A CBR em 9 meses foi de 40%, as estimativas de PFS e OS segundo Kaplan Meier em nove meses foram de 52% e 80%, respectivamente. Não houve respostas objetivas definidas para RECIST, porém 4/19 pacientes tiveram uma redução em 10% no tamanho do tumor. Como resposta mensurável não foi observada, os autores sugerem que o lisitinibe na dose usada não resultou na inibição suficiente da atividade de IGF-1R no tumor e que talvez a superexpressão de IGF-1R não seja um fator que impulsiona a sobrevivência do GIST Wild-type.

Este mesmo estudo ainda avaliou a resposta metababólica (MR) ao linsitinibe usando FDG-PET e comparou as alterações no metabolismo do tumor com imagens transversais convencionais. Também determinou se a resposta metabólica do tumor está associada à resposta anatômica e ao benefício clínico. Para avaliar o impacto do linsitinibe sobre o metabolismo da glicose foram correlacionados os valores séricos de glicose, IGF-1, IR e BP1,4,6 e 7 (proteínas ligadoras de IGF) com tecido normal e com os valores SUVs (valores de absorção padronizados) tumorais, na linha de base até um período de trinta dias após término do ciclo do tratamento. Ocorreu alta captação de glicose em todos os pacientes antes do início da terapia, o que comprova a dependência do tumor pelo metabolismo da glicose.

A biodistribuição de FDG não foi alterada após administração de linsitinibe, porém houve mudanças nos valores de SUV. Os níveis de IGF-1 e insulina foram aumentados em comparação aos valores de base antes da terapia, bem como os valores de BP 3 e 4, enquanto os valores de BP- 6 diminuíram. Embora uma resposta metabólica parcial de 12% ter sido documentada, com doença metabólica estável de 65% na oitava semana de avaliação, as alterações qualitativas comparadas a falta de resposta anatômicas definidas por RECIST, demonstram impacto do linsitinibe sobre o metabolismo da glicose, mas não sobre o metabolismo do tumor. Outro inibidor de TK direcionado a VEGFR2, foi testado diretamente em pacientes com GIST deficientes em SDH confirmados por imunohistoquímica, o vandetanibe.

A resposta foi avaliada usando RECIST 1.1., e não foi identificada resposta parcial ou completa, sendo a estabilidade da doença considerada a melhor resposta. A dose utilizada neste estudo (300mg/dia) não foi bem tolerada pelo pacientes e no pequeno grupo que conseguiu manter a terapia após diminuição de dose, a FPS e OS em 12 meses foram de 44,4% e 88,9%, respectivamente. Este estudo também avaliou alterações no SUV através de exame de FDG-PET e embora os valores de SUV apresentarem diminuição, não previam a estabilização a longo prazo, indicando que vandetanibe pode impactar a captação de FDG sem afetar a evolução da doença. Considerando o curso indolente do GIST deficiente em SDH, a doença estável não pode ser atribuída ao efeito do medicamento vandetanibe, sendo assim este tratamento foi considerado inativo frente a esta patologia.

Além disso, não foi identificada melhora na qualidade de vida através da utilização das medidas curtas do PROMIS (ansiedade, depressão, fadiga, interferência da dor e função física) (GLOD J, et al., 2019). Estudo envolvendo uma quarta linha de tratamento para GIST também foi incluso nesta revisão. Blay YJ, et al. (2020), compararam a eficácia de ripretinibe em pacientes com GIST avançado e que apresentaram progressão após tratamento anterior com pelo menos imatinibe, sunitinibe e regorafenibe ou intolerância documentada a qualquer um desses tratamentos. O ripretinibe é um TKI que inibe amplamente a sinalização da quinase KIT

e PDGFRA através de um mecanismo de dupla ação. O bloqueio da quinase ocorre de forma inespecífica e durável, fornecendo ampla inibição da atividade de KIT, PDGFRA, incluindo o tipo selvagem, além de múltiplas mutações primárias e secundárias relacionadas a tumores resistentes aos medicamentos. In vitro este medicamento inibiu o receptor β do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFRB), o receptor da angiopoietina-1 (TIE2), o receptor do fator de crescimento endotelial vascular 2 (VEGFR2) e treonina-proteína quinase B-raf (BRAF), entre outras quinases.

A PFS em seis meses, de acordo com RECIST 1.1, foi estimada em 51% para ripretinibe (mediana de 4,7 meses) e 3,2% para placebo (mediana de 1 mês). A OS mediana foi de 15 meses no grupo de ripretinibe e 6 meses no grupo de placebo. Quanto as respostas, 9,4% dos pacientes do grupo ripretinibe obtiveram resposta objetiva confirmada, todos com respostas parciais avaliadas pela BICR (revisão central independente cega), ao passo que, nenhum dos pacientes que receberam placebo teve uma reposta objetiva confirmada. Este estudo incluiu 8% de pacientes com GIST Wild-type avançados, que também apresentaram melhora significativa na sobrevida livre de progressão, aprovando o uso de ripretinibe como quarta linha de tratamento.

Huang WK, et al. (2022) em estudos recentes mostram que direcionar a sinalização do receptor do fator de crescimento de fibroblastos é uma estratégia promissora para GISTs do tipo selvagem, uma vez que tem baixa ou nenhuma resposta ao imatinibe e TKIs de linha tardia. Nesse estudo com uma coorte de 95 pacientes, 88% eram GIST deficientes em SDH. 63 desses apresentaram mutações do gene SDHX e 25 pacientes apresentaram metilação do promotor SDHC. A resposta ao imatinib nos GISTs deficientes de SDH variou de 2 a 8%, já o sunitinib apresentou 18,4% e o regorafenib 33,3% de resposta. O efeito do ripretinib em GIST WT precisa ser comprovado em estudos com maior número de participantes. Entretanto, foi estabelecido para tratamento de linha posterior de todos os tipos moleculares de GIST.

Estudos recentes trazem a imunoterapia com CIK em estudos clínicos para wt-GIST resistente a TKI. Foram geradas 11 linhas celulares primárias wtGIST e CIK derivados de pacientes que conseguiram combater wtGISTc resistente a imatinib e sunitinib. Essa imunoterapia foi baseada em linfócitos assassinos induzidos por citocina (CIK) relacionado a compostos de interferons. Os Cik são linfócitos T-NK com intensa atividade antitumoral que independe de HLA e já se mostrou eficaz em outros relatórios pré-clínicos contra tipos de tumores sólidos, dentre eles sarcomas e GISTs. Além da atividade antitumoral direta, a imunoterapia celular com CIK pode desencadear efeitos indiretos, mas que também ajudam no combate do tumor, como inflamação do ambiente tumoral e recrudescimento de interferons.

Observou-se que o sobrenadante condicionado pelo CIK teve a capacidade de matar o wtWISTc e aumentar a expressão de membrana de HLA-I e 2-microglobulina (B2M), falando a favor de um efeito imunomodulador após a terapia com CIK. Entretanto, infelizmente, a imunoterapia não mostrou benefícios significativos em pacientes com GISTs avançados até agora, uma vez que o desfecho primário não foi atingido usando nivolumab e nivolumab + ipilimumab. Mesmo assim, sua regulação positiva após o tratamento com CIK ou IFNs apoia que tais tratamentos desencadeiam respostas imunes adaptativas e, assim, oferecerem evidências experimentais de que o IFN alfa pode oferecer toxicidade celular direto ou indireta aos wtGIST resistentes ao imatinibe.

Isso corrobora para estratégias futuras de exploração da imunoterapia celular CIK em estudos clínicos e consequente tratamento de tumores GIST tipo selvagem KIT/PDGFRA resistente a TKI. Blakely AM, et al. (2022), numa edição do Clinical Cancer Research, relatou seus achados por meio do cultivo de linhas celulares extraídas do tumor. O processo de cultura do tecido e a introdução in vivo de temozolomida, usada em paraganglioma e feocromocitoma deficientes de SDH, demonstrou resposta contra essas linhas celulares. Além desse ensaio de fase II que avaliou a temozolamida, outro ensaio clínico terapêutico em andamento é o inibidor de FGFR rogaratiniv, ainda sem grandes resultados.

Em suma, o trabalho traz como opção de tratamento sistêmico de GIST WT deficientes em SDH a criação de uma plataforma para controle da atividade celular in vivo e sua resposta a tratamentos, defendendo a cultura de células primárias bidimensionais e tridimensionais com maior rapidez e poder de expansão a modelos PDX. Apesar de terapia sistêmica não comprovadamente eficaz, o trabalho deverá gerar interesse

e melhorias aceleradas no tratamento de pacientes com GIST WT. O artigo recente de Mathias-Machado MC, et al. (2022) cita o estudo ACOSOG Z9001 que mostrou que o impacto terapêutico do imatinibe adjuvante permanece controverso, assim não é indicado seu uso para GISTs WT.

Apesar de refratário a esse medicamento, pode haver alguma resposta dos tumores ao sunitinib, regorafenib, Pazopanib, Nilotinib e Linsitinib. As evidências permanecem limitadas e o tratamento deve ser individualizado. Nessa mesma linha de estudo, a caracterização molecular da temozolomida demonstrou 40% de resposta entre cinco pacientes submetidos à terapia e, portanto, um estudo de fase II segue em andamento com expectativas. Outras substâncias ainda são estudadas, como o rogaratinib, vandetanib e guadecitabina. Nos resultados encontrados, observa-se que ainda não há um protocolo definitivo e totalmente efetivo para tratamento de pacientes com tumores estromais gastrointestinais do tipo selvagem.

Corroborando a este fato, está o baixo número de pacientes incluídos nas análises e insuficiência de testes genéticos que permitam a identificação dos subtipos de mutações dos GISTs Wild-type. Além disso, a grande maioria dos estudos não abordam a qualidade de vida dos pacientes tratados, comprometendo os benefícios do ganho de sobrevida global. Os critérios de avaliação de resposta também representam limitações entre os estudos. Dependendo da versão do RECIST adotada (1.0 ou 1.1) o número de lesões-alvo é diferente, bem como a inclusão ou não de tumor cístico, metástases ósseas e acometimento linfonodal como doença mensurável e a utilização de PET para determinação de progressão da doença ou na confirmação de resposta completa. Todos esses fatores influenciam na categorização das respostas clínicas e junto a falta de modelos pré-clínicos representativos, a análise dos dados se torna mais difícil.

O compilado de todos estes achados remetem a necessidade de identificação das diversas mutações que podem ser encontradas em pacientes com GIST e o direcionamento dos medicamentos que apresentem como alvo estas variantes, em detrimento as primeiras linhas de tratamento que incluem atividade sobre pequenos grupos mutacionais. Atribuído ao fato de que os tumores GIST Wild-type tem um comportamento indolente, as taxas de progressão da doença podem ser muito diferentes entre um paciente e outro, bem como a respostas a terapia. O impacto do tratamento fica ainda mais incompreensível quando se tratam de pacientes com períodos mais longos de estabilização da doença. O conhecimento histórico da fisiopatologia do GIST e a aquisição de modelos pré-clínicos representativos são pontos cruciais para o desenvolvimento de novas terapias para esta patologia rara.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos revisados neste trabalho demonstraram que não há um protocolo definido para o tratamento do GIST Wild Type, evidenciando a necessidade da identificação de subtipos mutacionais como chave para o direcionamento de fármacos alvos em estudos futuros. Modelos pré-clínicos representativos, maior número de pacientes incluindo perfil demográfico e maior entendimento da fisiopatologia do GIST são fatores imprescindíveis para o desenvolvimento de novas pesquisas e aprimoramento de fármacos contra o GIST Wild type.

REFERÊNCIAS

1. AMI-BEN E, et al. Long-term follow-up results of the multicenter phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of standard tyrosine kinase inhibitor therapy. Ann Oncol, 2016; 27(9): 1794-9.
2. BLAKELY AM. Domar o tumor estromal gastrointestinal de tipo selvagem: cultura de tecido melhorada. Clin Cancer, 2022; 28(1): 3-4.
3. BLAY YJ, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2020; 21(7): 923-34.
4. BRASIL. MOC: Manual de Oncologia Clínica Brasileira. São Paulo: 2020. Disponível em: https://mocbrasil.com/moc-tumores-solidos/sarcomas-de-partes-moles/41-tumor-estromal-do-trato-gastrintestinal-gist. Acessado em: 27 mai. 2025.

5. CHUNG CCY, et al. Rare disease emerging as a global public health priority. Frontiers in Public Health. 2022; 10: 1028545.
6. FIORINO E, et al. Atividades antitumorais integradas da imunoterapia celular com linfócitos CIK e interferons contra GIST de tipo selvagem KIT/PDGFRA. Int J Mol Sci, 2022; 23: 10368.
7. GARRAFA V e PORTO D. Assistência às pessoas com doenças raras: um desafio ético, social e de equidade em saúde. Cadernos de Saúde Pública, 2020.
8. GLOD J, et al. A Phase II Trial of Vandetanib in Children and Adults with Succinate Dehydrogenase-Deficient Gastrointestinal Stromal Tumor. Clin Cancer Res, 2019; 25(21): 6302-8.
9. HEINRICH MC, et al. Correlation of Long-term Results of Imatinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors With Next-Generation Sequencing Results: Analysis of Phase 3 SWOG Intergroup Trial S0033. JAMA Oncol, 2017; 3(7): 944-52.
10. HUANG WK, et al. Terapia sistêmica para tumor estromal gastrointestinal: padrões atuais e desafios emergentes. Curr Treat Options Oncol, 2022; 23: 1303-19.
11. MARTIN-BROTO J, et al. REGISTRI: Regorafenib na primeira linha de GIST metastático de tipo selvagem KIT/PDGFRA: um ensaio colaborativo de fase II do Grupo Sarcoma Espanhol (GEIS), Italiano (ISG) e Francês (FSG). Mol Cancer, 2023; 22: 127.
12. MATHIAS-MACHADO MC, et al. Current Molecular Profile of Gastrointestinal Stromal Tumors and Systemic Therapeutic Implications. Cancers (Basel), 2022; 14(21): 5330.
13. MOGA DF, et al. Understanding Gastric GIST: From Pathophysiology to Personalized Treatment. Journal of Clinical Medicine. 2024; 13(14): 3997.
14. OLIVEIRA, R. C. et al. Epidemiologia dos tumores gastrointestinais no Brasil: análise de dados hospitalares. Revista de Medicina da USP, 2021.
15. RUTKIWSKI P, et al. The outcome and predictive factors of sunitinib therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after imatinib failure - one institution study. BMC Cancer, 2012; 12: 107.
16. UPTODATE. EUA: 24 de maio de 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis-of-gastrointestinal-stromal-tumors. Acessado em: 27 mai. 2025.
17. VON MEHREN M, et al. Linsitinib (OSI-906) for the Treatment of Adult and Pediatric Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors, a SARC Phase II Study. Clin Cancer Res, 2020; 26(8): 1837-45.
18. WOJTARA M, et al. Artificial intelligence in rare disease diagnosis and treatment. Clinical and Translational Science. 2023; 16(11): 2106–2111.
19. ZHOU Y, et al. A prospective multicenter phase II study on the efficacy and safety of dasatinib in the treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumors failed by imatinib and sunitinib and analysis of NGS in peripheral blood. Cancer Med, 2020; 9(17): 6225-33.
20. ZHOU Y, et al. Artificial intelligence-assisted endoscopic ultrasonography for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and meta-analysis. Endoscopy. 2023; 55(6): 522–530.