

REVISÃO DE LITERATURA: O PAPEL DO RECEPTOR DE TIROSINA QUINASE C-KIT NOS TUMORES ESTROMAIS GASTROINTESTINAIS

LITERATURE REVIEW: THE ROLE OF THE TIROSYNE KINASE RECEPTOR C-KIT IN THE GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

Stephanie Danielly de Oliveira Melo¹
Valdemir da Silva Ferreira²
Ankilma do Nascimento Andrade Feitosa³
Thaise de Abreu Brasileiro Sarmiento⁴

RESUMO: INTRODUÇÃO: Os tumores estromais gastrointestinais são raros, porém, no trato gastrointestinal, são as neoplasias mesenquimais mais frequentemente identificadas e representam 0,1 a 3 % do total de tumores gastrointestinais. São assintomáticos na maioria dos casos, podendo apresentar sintomas inespecíficos ou ser achados incidentais em estudos de imagem. Seu diagnóstico é clínico e laboratorial, e se baseia nas características morfológicas, por método imunoistoquímico detectado principalmente pela presença da proteína c-KIT (CD117), sendo a ressecção cirúrgica o padrão-ouro no tratamento e o mesilato de imatinib está indicado nos casos de irresssecabilidade ou doença metastática. Os fatores prognósticos mais importantes são o tamanho do tumor e o índice mitótico. **OBJETIVO:** Avaliar o papel da mutação do receptor de tirosina quinase c-KIT na patogênese e no prognóstico do tumor estromal gastrointestinal. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão literária sistemática, quantitativa, descritiva e retrospectiva dos últimos cinco anos com abordagem relacionada à mutação do receptor tirosina quinase c-KIT e sua influência nos tumores do estroma gastrointestinal. A pesquisa

¹ Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade Santa Maria Cajazeiras -PB.

² Médico pela UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (2005), com Residência Médica em Cirurgia Geral pelo HOSPITAL MONSENHOR WALFREDO GURGEL (2010) e Sub-especialização em Cirurgia Oncológica na LIGA NORTE-RIOGRANDESE (2013). Docente da disciplina Oncologia na Faculdade Santa Maria, PB.

³ Graduada em Enfermagem pela Faculdade Santa Emília de Rodat (2005). Possui Mestrado (2010) e Licenciatura (2009) em Enfermagem pela Universidade Federal da Paraíba, Especialização em Auditoria em Serviços de Saúde (2007) e Especialização em Saúde da Família pela UFPB (2014). Doutora em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC (2016) e Docente da Faculdade Santa Maria de Cajazeiras, nos cursos de Enfermagem e Medicina.

⁴ Médica pela FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA (2011), com Residência Médica em Pediatria pelo HOSPITAL UNIVERSITÁRIO OSVALDO CRUZ (2014), Especialização em Preceptoría no SUS pelo Hospital Sírio-Libanês, SIRIO-LIBANÊS, Brasil (2017), Especialização em Docência do Ensino Superior. Faculdade Santa Maria de Cajazeiras, FSM, Brasil (2017). Docente da disciplina Pediatria na Faculdade Santa Maria, PB.

foi realizada no banco de dados da PubMed utilizando os descritores: tumores do estroma gastrointestinal e proteínas proto-oncogênicas. **RESULTADOS:** O c-KIT apresenta importância na etiopatogênese, pois sua mutação é o evento inicial para o surgimento do GIST. O tratamento padrão é a ressecção cirúrgica, mas sua falha implica no uso de um inibidor de tirosina quinase que usa o c-KIT com alvo terapêutico, o imatinib é a primeira escolha, mostrando eficácia em GIST com mutação do exon 11 e resistência no exon 9. Em relação ao prognóstico a deleção do códon 556/557 do exon 11 se mostra mais agressiva do que outras mutações.

PALAVRAS CHAVE: Mesilato de imatinib, Proteínas proto-oncogênicas c-KIT, Tumores do estroma gastrointestinal.

ABSTRACT: INTRODUCTION: *Gastrointestinal stromal tumors are rare, but in the gastrointestinal tract are the most frequently identified mesenchymal neoplasms and account for 0.1 to 3% of all gastrointestinal tumors. They are asymptomatic in most cases, and may present non-specific symptoms or be found incidentally in imaging studies. Its diagnosis is clinical and laboratorial, and is based on the morphological characteristics, by immunohistochemical method detected mainly by the presence of c-KIT protein (CD117), with surgical resection being the gold standard in the treatment and imatinib mesylate is indicated in the cases of irresectability or metastatic disease. The most important prognostic factors are tumor size and mitotic index. OBJECTIVE:* To evaluate the role of the c-KIT tyrosine kinase receptor mutation in the pathogenesis and prognosis of gastrointestinal stromal tumor. **METHODOLOGY:** *This is a systematic, quantitative, descriptive and retrospective literature review of the last five years with an approach related to mutation of the receptor tyrosine kinase c-KIT and its influence on gastrointestinal stromal tumors. The search was performed in the PubMed database using the descriptors: gastrointestinal stromal tumors and proto-oncogenic proteins. RESULTS:* The c-KIT has importance in the etiopathogenesis, since its mutation is the initial event for the appearance of GIST. The standard treatment is surgical resection, but its failure involves the use of a tyrosine kinase inhibitor that uses c-KIT with a therapeutic target, imatinib is the first choice, showing efficacy in GIST with exon 11 mutation and resistance in the exon 9. Regarding prognosis, the deletion of codon 556/557 of exon 11 is more aggressive than other mutations

KEYWORDS: *Imatinib mesylate, Proto-oncogene proteins c-KIT, Gastrointestinal stromal tumors.*

INTRODUÇÃO

Tumores estromais gastrintestinais (GISTs) são tumores raros, mas são os tumores mesenquimais primários mais comuns do trato gastrointestinal (TGI). Os GISTs expressam o receptor tirosina quinase c-KIT, que é o produto proteico do proto-oncogene do c-KIT e são geralmente caracterizados por mutações com ganho de sua função, e menos frequentemente por mutações do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA) ou do gene BRAF. Na verdade, a frequência de mutações c-KIT / PDGFRA em GIST varia devido ao tamanho da amostra, raça e área geográfica (ZONG; CHEN, 2014).

Acredita-se que os GISTs são originados das células cajais, que regulam a motilidade do TGI, eles podem ser encontrados em qualquer porção do mesmo, contudo, o estômago conta com no mínimo metade dos casos e é o local mais acometido (JIANG *et al.*, 2016).

Segundo Schroeder *et al.* (2016) O GIST é um dos subtipos de sarcoma mais comum de partes moles, cada ano cerca de 3,300 a 6,000 novos casos são diagnosticados, sendo estes localizados 60% no estômago, 30% no intestino delgado e 10% em outras regiões do TGI.

A média de idade no momento do diagnóstico de GIST dependente de c-KIT é ao fim dos quarenta e início dos cinquenta anos de idade. A probabilidade de diagnosticar o GIST em pacientes com c-KIT mutante aumenta com a idade e a idade de diagnóstico relatada em gerações sucessivas é menor, possivelmente devido ao diagnóstico subclínico na triagem (RICCI, 2016).

A maioria dos GISTs, aproximadamente 85-90%, contêm c-KIT oncogênico ou mutações do PDGFRA. Ambos são receptores de tirosina-quinase de superfície celular altamente homólogas para o fator de células tronco e do fator de crescimento derivado de plaquetas alfa, respectivamente. Normalmente essas quinases são ativadas (fosforiladas) mediante a dimerização induzida pela ligação do ligando. No entanto, os receptores mutados podem auto-fosforilar de um modo independente do

ligando, tornando a quinase constitutivamente ativada. Isto tem um papel crítico na proliferação celular e é considerada a força motriz da patogênese do GIST. Contudo, mudanças genéticas adicionais são necessárias para a progressão maligna, pois, as mutações já são detectáveis em GISTs muito pequenos, do qual a maioria provavelmente não crescerá para tumores clínicos (MIETTINEN; LASOTA, 2013).

A sintomatologia inicial geralmente reflete a biologia subjacente do tumor. Os GISTs são muitas vezes altamente vascularizados e podem ser relativamente grandes na sua apresentação. Sangramento gastrointestinal ocorre em mais da metade dos pacientes, uma massa palpável está presente em um terço dos pacientes. Dores, em alguns casos, devido a obstruções, ocorrem em quase um quarto dos pacientes. Apresentação de sintomas inespecíficos é comum, como saciedade precoce ou inchaço (SCHROEDER *et al.*, 2016).

O diagnóstico é determinado por estudo histológico e imunoistoquímico através de marcadores específicos (c-KIT, CD34 e proteína S100) que se fazem necessários para a diferenciação com outros tumores do trato digestório. Ao estabelecer o diagnóstico de GIST, deve-se proceder a rigoroso estadiamento para analisar a extensão da doença e assim auxiliar na proposição terapêutica a ser adotada (ALMEIDA; NIGRE; BARBOZA JÚNIOR, 2010).

A cirurgia é o pilar do manejo de GIST localizado e é curativa em 45 a 60% dos casos. Nos tumores localmente avançados ou metastáticos são notadamente refratários à quimioterapia e radioterapia convencional. A descoberta do receptor de tirosina quinase c-KIT e, subsequente, do ganho de função das mutações exclusivas e mutuas do c-KIT e do PDGFRA proporcionaram uma mudança de paradigma na classificação, diagnóstico e tratamento dos GISTs (SZUCS *et al.*, 2016a).

O receptor de tirosina quinase c-KIT desempenha um papel vital na patogênese do GIST e, portanto, se tornou um alvo terapêutico universal. Imatinib é a droga de escolha no tratamento de GISTs avançado/ metastático, quatro de cada cinco pacientes se beneficiam do tratamento com média de sobrevivência de aproximadamente 50 meses (SZUCS *et al.*, 2016b).

OBJETIVO

Analisar o papel da mutação do receptor de tirosina quinase c-KIT na patogênese e no prognóstico do tumor estromal gastrointestinal.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão literária sistemática, quantitativa, descritiva e retrospectiva dos últimos cinco anos com abordagem relacionada à mutação do receptor tirosina quinase KIT e sua influência nos tumores do estroma gastrointestinal.

Para a elaboração do trabalho foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed, sendo utilizada a língua inglesa. Os descritores são encontrados no DecsBVS e os seguintes foram empregados na pesquisa: tumores do estroma gastrointestinal e proteínas proto-oncogênicas com a expressão de Booleanas "AND".

Os critérios de inclusão foram: texto completo disponível, no período de 2014 a 2018, com aspecto clínico de etiologia, terapia e prognóstico.

Os critérios de exclusão incluem: artigos de revisão, relatos de casos e textos sem relevância para esta revisão de literatura.

Foram encontrados 172 artigos, após leitura do resumo 35 artigos foram selecionados e destes 14 atenderam aos critérios de inclusão e seus resultados estão resumidos neste estudo.

A análise dos dados foi feita através da seleção do conteúdo, seguindo um protocolo, que visa detalhar, organizar e responder ao objetivo proposto.

RESULTADOS

Quadro 1: Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão sistemática.

Título/Ano.

Nº	TÍTULO	ANO
1	<i>Masitinib in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) after failure of imatinib: a randomized controlled open-label trial.</i>	2014
2	<i>Gastrointestinal stromal tumors with exon 8 c-kit gene mutation might occur at extragastric sites and have metastasis-prone nature.</i>	2014
3	<i>Increased KIT inhibition enhances therapeutic efficacy in gastrointestinal stromal tumor.</i>	2014
4	<i>Antitumor effect of the tyrosine kinase inhibitor nilotinib on gastrointestinal stromal tumor (GIST) and imatinib-resistant GIST cells.</i>	2014
5	<i>Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a european multicenter analysis based on ConticaGIST.</i>	2014
6	<i>Frequent KIT mutations in human gastrointestinal stromal tumors.</i>	2014
7	<i>KIT exon 10 variant (c. 1621 A> C) single nucleotide polymorphism as predictor of GIST patient outcome.</i>	2015
8	<i>Mutational profile of KIT and PDGFRA genes in gastrointestinal stromal tumors in Peruvian samples.</i>	2015
9	<i>Inhibition effect of Peg-IFNα-2b and Imatinib alone or combination on imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors cell lines.</i>	2015
10	<i>Molecular subtypes of KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors: a report from the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic.</i>	2016
11	<i>KIT Oncogenic Mutations: Biologic Insights, Therapeutic Advances, and Future Directions.</i>	2016
12	<i>Cabozantinib is active against human gastrointestinal stromal tumor xenografts carrying different KIT mutations.</i>	2016
13	<i>Correlation of KIT and PDGFRA mutational status with clinical benefit in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib in a worldwide treatment-use trial.</i>	2016
14	<i>Oncogenic signaling by Kit tyrosine kinase occurs selectively on the Golgi apparatus in gastrointestinal stromal tumors.</i>	2017

Quadro 2: Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão sistemática. Autores/Objetivos/Resultados.

Nº	AUTORES	OBJETIVO	RESULTADOS
1	ADENIS, A. <i>et al.</i> , 2014	Avaliar o potencial de melhorar o desfecho do paciente com boa tolerabilidade ao masitinib em pacientes com GIST após falha com imatinib.	Quarenta e quatro pacientes foram randomizados para receber masitinib (n = 23) ou sunitinib (n = 21). O seguimento mediano foi de 14 meses. Os pacientes que receberam masitinib experimentaram menos toxicidade do que aqueles que receberam sunitinib, com ocorrência significativamente menor de eventos adversos graves (52% versus 91%, respectivamente). Sobrevida livre de progressão mediana para no tratamento com masitinib foi de 3,71 meses. Análises secundárias mostraram que a sobrevida global mediana foi significativamente maior para pacientes que receberam masitinib seguido de adição de sunitinib pós-progressão quando comparados com pacientes tratados diretamente com sunitinib em segunda linha. Essa melhora foi sustentável, conforme evidenciado pelos dados de sobrevida global de acompanhamento de 26 meses; uma vantagem de sobrevida adicional de 12,4 meses relatada para o grupo de tratamento com masitinib. O risco de progressão durante o tratamento com masitinib foi semelhante ao do sunitinib.
2	ITO, Takashi <i>et al.</i> , 2014	Identificar casos esporádicos de mutação do c-KIT no exon 8 e mostrar as características clinicopatológicas desses GISTs.	Mutações no gene Exon 8 c-kit foram detectadas em aproximadamente 1.000 GISTs esporádicos. Entre eles, um GIST tinha deleção do aspartato no códon 419 e 2 GISTs tinham substituição de 3 aminoácidos do códon 417 pelo 419 da tirosina. Caracteristicamente, todos os GISTs com a mutação ocorreram fora do estômago (2 no duodeno e 1 no intestino delgado). Todos os três tumores consistiam em células em forma de fuso. A imuno-histoquímica revelou que as células tumorais de todos os casos eram difusas e fortemente positivas para o KIT. O CD34 foi positivo nos casos 1 e 3, mas negativo no caso 2. Todos os três GISTs apresentaram altos valores mitóticos, sugerindo que eram altamente agressivos. De fato, dois dos três GISTs mostraram metástase. Um caso tem recebido terapia adjuvante com imatinib sem recidiva evidente.
3	KIM, Teresa S. <i>et al.</i> ,	Testar a eficácia do	O PLX3397 foi mais eficaz que o imatinib

	2014	Plexxikon (PLX3397), que inibe o KIT e o receptor do fator de estimulação de colônia-1 (CSF1R), comparando-o ao imatinib no tratamento de GIST	na redução da celularidade e peso do tumor nos xenoenxertos KITv558del/+ em ratos e xenógrafos humanos de GIST. A superioridade do PLX3397 não dependeu da depleção de macrófagos associados ao tumor, uma vez que adicionar a inibição do CSF1R não aumentou os efeitos do imatinib. Em vez disso, o PLX3397 foi um inibidor do c-KIT mais potente do que o imatinib em vitro. A terapia com PLX3397 também incluiu fibrose intratumoral substancial, o que prejudicou a entrega subsequente de pequenas moléculas.
4	SAKO, Hiroyuki <i>et al.</i> , 2014	Estabelecer as linhas celulares resistentes ao imatinib e investigar o nilotinib, um inibidor da tirosina quinase de segunda geração, em modelos pré-clínicos de GIST e GIST resistente ao imatinib.	Foi demonstrada a eficácia da atividade antitumoral em linhas de xenoenxerto com GIST positivas para c-KIT (GK1X, GK2X e GK3X). A percentagem de inibição do crescimento tumoral foi de 83,8% para o imatinib e de 69,6% para o nilotinib na linha de xenoenxerto GK1X. Na linhagem de xenoenxerto GK2X, a inibição do crescimento tumoral foi de 83,0% para o imatinib e de 85,3% para o nilotinib. Adicionalmente, a linha TGI do xenoenxerto GK3X foi de 31,1% para o imatinib e 47,5% para o nilotinib. Estes resultados sugerem que, com exceção da linha de xenoenxerto GK1X, o nilotinib mostrou efeitos antitumorais equivalentes ou superiores aos do imatinib. A avaliação para determinar se o inibidor de tirosina-quinase nilotinib poderia inibir a proliferação de linhas celulares de GIST primárias (GK1C e GK3C) e linhas celulares de GIST resistentes a imatinib (GK1C-IR e GK3C-IR). As linhas celulares primárias e resistentes ao imatinib mostraram sensibilidade ao nilotinib de um modo dose dependente. Os valores de concentração para a inibição de 50% do crescimento de linhas celulares primárias sendo $3.15 \pm 0.31 \mu\text{M}$ para GK1C e $3.32 \pm 0.18 \mu\text{M}$ para GK3C e as linhas celulares resistentes a imatinib mostrando valores de $4.10 \pm 0.46 \mu\text{M}$ e $3.96 \pm 0.19 \mu\text{M}$ para GK1C-IR e GK3CIR, respectivamente. Estes resultados indicam que o nilotinib inibiu a proliferação de linhas celulares de GIST primárias e resistentes a imatinib, com valores de concentração para atingir 50% de inibição de crescimento, não variando significativamente entre as linhas celulares individuais.
5	WOZNIAK, Agnieszka <i>et al.</i> , 2014	Determinar os fatores patológicos e moleculares	1.056 pacientes com GIST localizado, submetidos à cirurgia com intenção curativa (R0 / R1) registrada no banco de

		associados à sobrevida livre de doença em pacientes com GIST operável sem uso de imatinib.	dados, foram prospectivamente obtidos e revisados. As mutações localizadas nos exons 9 e 11 do c-KIT e do exon 18 do PDGFRA foram responsáveis por 861 (96,8%) de todas as mutações. Todas as mutações no exon 9 do c-KIT, exceto uma, foram duplicações, enquanto as mutações do c-KIT no exon 11 foram principalmente deleções (34%), seguidas de substituições (19,7%) e duplicações (6,6%). O KITdel-inc557 / 558 ou a deleção específica de p W557_K558 foram detectados em 226 (21,4%) e 66 (6,3%) de todos os casos, respectivamente. A deleção 557/558 do c-KIT foi um indicador adverso apenas no GIST localizado no estômago, mas não em tumores de origem não-gástrica. No GIST gástrico, todas as outras mutações apresentaram progressão livre da doença notavelmente superior a 5 anos.
6	XU, Zhi <i>et al.</i> , 2014	Rastrear e identificar mutações genéticas no GIST para terapia direcionada usando a nova plataforma de sequenciamento de última geração da Ion Torrent.	A amostra determinada para este estudo foi de GISTs de 121 pacientes, onde 76 amostras eram de origem gástrica e 45 amostras tinham uma origem intestinal. Dos 45 oncogenes e genes supressores de tumor sequenciados, foram detectadas mutações nos genes BRAF, CDH1, EGFR, ERBB4, FLT3, KRAS, PDGFRA, PTEN, TP53 e VHL, e as mutações mais comuns ocorreram no gene c-KIT. Assim, 60 dos 121 tumores do GIST sequenciados neste estudo tiveram mutações no gene KIT: exons 2, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 17 e 18 foram encontrados para ser mutado ao longo da sua transmembrana e domínio citoplasmático, mas não ao longo de seu domínio extracelular. As mutações do exon 11 (94,4%), consistindo no domínio regulatório da enzima, incluíram deleção de nucleotídeos em 31 casos (50,80%), mutações missense em 25 casos (41,0%) e inserção em 1 caso. O exon 17 que codifica o ciclo de activação da cinase sofreu uma mutação em apenas 3 casos (4,9%).
7	BRAHMI, Mehdi <i>et al.</i> , 2015	Mostrar que o genótipo do tumor desempenha um papel crucial no manejo clínico do GIST e avaliar se o polimorfismo do c-KIT pode influenciar o desfecho do paciente.	109 pacientes foram incluídos nesta pesquisa, onde 24 (22%) abrigaram o L541 do c-KIT, similar ao grupo controle de doadores saudáveis (n = 10 de 60, 17%). A maior prevalência da variante L541 do c-KIT foi observada em pacientes com status metastático no momento do diagnóstico (a variante correlacionou 9 de 22 versus 15 de 87). Além disso, pacientes com L541 de c-KIT e GIST localizado tiveram uma maior taxa

			de recidiva em 5 anos e menor sobrevida livre de progressão em 5 anos em análise univariada, bem como em análise multivariada. O genótipo está associado a um maior risco de metástase ao diagnóstico e um maior risco de recidiva em pacientes com GIST.
8	BULEJE SONO, José Luis <i>et al.</i> , 2015	Determinar a frequência de mutações em c-KIT e PDGFRA em 25 amostras de GIST coletadas ao longo de dois anos em dois hospitais nacionais de referência no Peru.	Mutações no c-KIT ou PDGFRA foram encontradas em 21 (91%) das 23 amostras. No total, 18 (86%) das 21 amostras mostraram uma mutação no c-KIT, todas no exon 11. Apenas 3 (14%) amostras foram mutadas no exon 18 de PDGFRA. Os tipos mais frequentes de mutações no exon 11 do KIT foram deleções (n = 14), duplicações (n = 2) e missense (n=2). A deleção do p.K550_E554 foi encontrada em 7 tumores (30,4%), que afetaram o intron 10 e exon 11. A falta de um alelo "wild type" foi encontrada em 4 amostras (17,4%). Além disso, 4 (17,4%) deleções foram identificadas entre os códons 557 e 558 (região "hot-spot"), 2 (8,7%) deleções envolvendo o códon 579 e 1 (4,3%) deleção entre os códons 557 e 559. Foram duas duplicações internas em série envolvendo a extremidade 3' do exon 11, com os códons 571_580 e 574_591 envolvidos. Uma mutação missense afetando o códon 557 foi detectada em 2 amostras. Foram identificadas 3 amostras (14%) com mutações no gene PDGFRA envolvendo o exon 18 e a mutação D842V foi detectada em 2 (9,5%) das 21 amostras. A região entre os códons 550 e 559 do exon 11 é a seção mais frequentemente alterada, com mutações nessa região em 89% das amostras e tem sido associada com comportamento metastático, mau prognóstico e uma redução significativa da sobrevida livre de recidiva e representa entre 18% e 46% de todos os aminoácidos deletados no exon 11 do KIT. A junção do intron10/exon11 (códon 550 a 558) foi relacionada a um comportamento mais agressivo dos tumores.
9	ZHANG, Lei-Yi <i>et al.</i> , 2015	Investigar o efeito de inibição do interferon α -2b de polietilenoglicol e do imatinib isoladamente ou sua combinação em GISTs com linhagens de células resistentes ao	O valor do índice de combinação de Peg-IFN α -2b e imatinib foi menor que cada um sozinho, o que teve um efeito sinérgico (Índice de Combinação = 0,63) em comparação com o controle (células GIST-R sem qualquer tratamento). A taxa de apoptose no GIST com células resistentes ao imatinib no grupo controle foi de 2,70% \pm 0,62%, no grupo tratado

		<p>imatinib, e explorar seu possível mecanismo.</p>	<p>com Imatinib e no grupo Peg-IFNα-2b foi de 9,5% \pm 1,57% e 5,66% \pm 0,76% respectivamente, enquanto no grupo de combinação de fármacos foi de 16,06% \pm 3,24% . A taxa de apoptose celular no grupo de administração combinada de fármacos foi maior do que nos grupos de administração de fármaco isolado, e a diferença foi com significância estatística. Assim, indicando que Peg-IFNα-2b e Imatinib tiveram efeito óbvio de promover a apoptose nos GIST com células resistentes ao imatinib.</p>
10	<p>BOIKOS, Sosipatros A. <i>et al.</i>, 2016</p>	<p>Avaliar as características genômicas clínicas e tumorais do GIST "wild type"</p>	<p>Amostras de GIST tipo selvagem de 95 pacientes (idade mediana, 23 [variação: 7-78] anos; 70% mulheres) foram classificadas em 3 subtipos moleculares: succinato desidrogenase competente (n = 11) e 2 tipos de GIST deficientes em succinato desidrogenase (n = 84). Dos tumores deficientes em succinato desidrogenase, 63 (67%) tinham mutações da succinato desidrogenase, e em 31 de 38 (82%). Vinte e um (22%) tumores deficientes em succinato desidrogenase tiveram metilação do promotor succinato desidrogenase C levando ao silenciamento da expressão. Mutações em vias associadas ao câncer foram identificadas em 9 de 11 tumores competentes de succinato desidrogenase. Entre os pacientes com tumores mutados de succinato desidrogenase, 62% eram do sexo feminino (39 de 63), a mediana era de 23 (7-58) anos e aproximadamente 30% apresentavam metástases (fígado [12 de 58], peritoneal [6 de 58], linfonodo [15 de 23]). Os tumores mutantes da succinato desidrogenase C afetaram principalmente mulheres jovens (20 de 21; faixa etária de 8-50 anos), e aproximadamente 40% apresentaram metástases (fígado [7 de 19], peritoneal [1 de 19] gânglios linfáticos [3 de 8]). Os tumores deficientes em succinato desidrogenase ocorreram apenas no estômago e tiveram caráter indolente.</p>
11	<p>FLETCHER, Jonathan A., 2016</p>	<p>oferecer uma perspectiva histórica em um estudo que mostra que a maioria dos tumores estromais gastrointestinais (GIST) tem mutações de ganho de função no receptor tirosina</p>	<p>Encontramos mutações oncogênicas do c-KIT em 44 dos 48 GISTs, incluindo cada um dos 10 GISTs benignos, 8 dos 10 GISTs limítrofes (com características histológicas intermediárias entre benignas e malignas) e 26 dos 28 GISTs malignos. Encontramos pontos de mutação c-KIT não apenas no exon 11, mas também no exon 9 (n = 6), resultando em duplicação em tandem dos aminoácidos 502-503 em</p>

		quinase c-KIT.	uma região de dimerização extracelular, exon 13 (n = 2; substituições K642E na quinase bolsa de ligação de ATP) e exon 17 (n = 2; substituição N822 no loop de ativação da quinase).
12	GEBREYOHANNES, Yemarshe K. <i>et al.</i> , 2016	Investigar a eficácia in vivo do cabozantinib em GIST usando xenoinxertos derivados de pacientes portadores de mutações heterogêneas do KIT	O imatinib causou regressão tumoral significativa em comparação com o valor basal no UZLX-GIST4 (para 37% do volume basal). Nos outros dois modelos, apesar do tratamento com imatinib, o volume do tumor aumentou, atingindo 139% no UZLX-GIST2 e 199% no UZLX-GIST9, que foi semelhante ao crescimento do tumor observado nos controles não tratados. Em contraste, o tratamento com cabozantinib diminuiu o volume do tumor em todos os três modelos. No modelo sensível ao imatinib, o tratamento com cabozantinib resultou numa regressão significativa do volume do tumor no dia 15 (para 30% da linha de base). No modelo KIT mutante do exon 9, o cabozantinib reduziu significativamente o volume do tumor para 51% do valor basal e o efeito foi mais pronunciado do que nos tumores tratados com imatinib. No modelo imatinib resistente, cabozantinib retardou o crescimento do tumor (141%), e o volume do xenoinxerto foi significativamente menor do que o volume do tumor do grupo controle e imatinibe, no dia 15.
13	REICHARDT, Peter <i>et al.</i> 2016	Correlacionar o genótipo do GIST (especificamente o genótipo das células cancerígenas do c-KIT) com desfecho clínico (progressão livre de doença e tempo de sobrevivência) nos pacientes intolerantes ou resistentes ao imatinib e confirmar o efeito clínico da terapia com sunitinib nos pacientes com GIST avançado intolerantes ou resistentes ao imatinib.	Dos 1124 pacientes tratados com sunitinib, 230 foram incluídos no estudo, que apresentaram que os locais de mutação mais comuns do c-KIT foram no exon 9, 11 e 13 e do PDGFRA nos exons 12 e 18. A proporção de pacientes com progressão da doença dentro de 6 meses foi menor naqueles que apresentaram mutação no exon 11 (3%) quando comparado com outros grupos (17-43%). Ao contrário da progressão da doença que foi vista após 6 meses do início do tratamento com imatinib em uma proporção maior nas mutações do exon 11 (92%) comparada aos outros grupos (44-62%). Similarmente, pacientes com mutação no exon 11 tiveram uma melhor resposta ao tratamento prévio com imatinib quando comparado aos tumores com mutação no exon 9 (52 e 21%, respectivamente). Com o sunitinib, os pacientes com mutações primárias do c-KIT no exon 9 mostraram uma melhor sobrevivência sem progressão da doença em relação às mutações no exon 11 com uma média de 12.3 e 7.0 meses,

			respectivamente. Em adição os pacientes com progressão da doença ou morte foi menor em pacientes com mutação primária no exon 9 (69%) do que nas mutações do exon 11(83%). Pacientes com mutação primária no exon 9 apresentaram tempo de sobrevivência melhor em comparação àqueles com mutação no exon 11, com média de 26.3 e 16.3 meses, respectivamente.
14	OBATA, Y. <i>et al.</i> , 2017	Relacionar o acúmulo intracelular característico na membrana plasmática da proteína c-Kit resistente e sensível ao imatinib com sua sinalização oncogênica no complexo de Golgi.	Neste estudo 28 casos de GIST foram analisados, onde 17 mutações do KIT foram localizadas no complexo de Golgi, 7 na membrana plasmática e outras 4 não identificadas, demonstrando que a patogenicidade da mutação no c-Kit está relacionada à sua localização errônea, e pode oferecer uma nova estratégia para o tratamento de GISTs resistentes ao imatinib.

DISCUSSÃO

ETIOLOGIA

No geral, 86% dos pacientes apresentam mutação primária no c-KIT. Os eventos iniciais em praticamente todos os GISTs são mutações de ganho de função em c-KIT ou PDGFRA ou mutações de perda de função em genes da família NF1 ou SDH. Notavelmente, a ativação do c-KIT / PDGFRA é essencial para o desenvolvimento da maioria dos GISTs e tem papéis cruciais na manutenção do tumor (REICHARDT *et al.*, 2016).

Nos GIST's o receptor de tirosina quinase c-KIT se acumula no complexo de Golgi, enquanto o c-KIT sem alterações se localiza na membrana plasmática. Os GIST's mutantes com resistência ao imatinib possuem uma mutação secundária e se localizam no complexo de Golgi, portanto, servindo como plataforma para a sinalização do c-KIT oncogênico. Bloquear o transporte biosintético do c-KIT mutante para o complexo de Golgi do retículo endoplasmático inibe a sinalização oncogênica (OBATA *et al.*, 2017).

As mutações oncogênicas implicam a ativação do KIT como um mecanismo fundamental em GISTs, estabelecendo a expressão da oncoproteína do c-KIT como biomarcador diagnóstico para esses tumores e relacionamentos biológicos sublinhados entre GIST e células intersticiais de Cajal, as células do marca-passo intestinal que coordenam a atividade peristáltica em todo o trato gastrointestinal (FLETCHER; JONATHAN, 2016).

As mutações primárias mais frequentes ocorrem no exon 11 (62%) e no exon 9 (18%) e 4% são classificados como wild type (sem mutação nos exon 9, 11, 13 e 17 do c-KIT). Mutações secundárias no c-KIT ocorrem em 11% dos pacientes e são observados com maior frequência nos exons 13 e 17 (em 5% dos pacientes cada) (REICHARDT *et al.*, 2016).

O tipo de mutação da quinase mostrou-se relevante na medida em que os GISTs com mutações do exon 11 do c-KIT são tumores gástricos ou de intestino delgado (os dois locais primários mais comuns para GISTs) e podem ser de baixo grau ou alto grau, enquanto aqueles com o exon 9 do c-KIT são, mais frequentemente, tumores de intestino delgado e de alto grau. Aqueles com mutações de PDGFRA são frequentemente gástricos e clinicamente indolentes quando localizados (FLETCHER; JONATHAN, 2016).

TRATAMENTO

Os GISTs com as mutações comuns do exon 11 do KIT respondem particularmente bem ao imatinib, enquanto aqueles com mutações do exon 9 do KIT são menos potentemente inibidos e, portanto, se beneficiam da escalação da dose de imatinib, que, para a maioria dos pacientes, a dose diária recomendada é de 400 mg por dia, enquanto nos tumores com o exon 9 mutado a dose de 800 mg pode ser considerada (SZUCS *et al.*, 2016a).

A proporção de pacientes com progressão da doença dentro de 6 meses após o início do tratamento é significativamente menor entre aqueles com mutações do exon 11 (3%) quando comparado com outros grupos mutacionais (17-43%). Por

outro lado, a progressão da doença observada além de 6 meses de iniciação ao tratamento com imatinib foi observada em maior frequência entre aqueles com mutações do exon 11 (92%) em comparação com aqueles em outros grupos mutacionais (44-62%). Da mesma forma, os pacientes com mutações do exon 11 apresentaram uma resposta melhor (resposta completa ou parcial) ao tratamento prévio com imatinib quando comparado com aqueles com mutações do exon 9 (52% e 21%, respectivamente) (REICHARDT *et al.*, 2016).

A maioria dos pacientes com GIST metastático tem pelo menos 2 anos de excelente controle de doença com terapia de primeira linha com imatinib e, notavelmente, mais de 25% desses pacientes permanecem em uso do imatinib após 5 anos de terapia, com mais de 15% ainda vivos 15 anos após início do tratamento (FLETCHER; JONATHAN, 2016).

Quatro em cinco pacientes se beneficiam do tratamento com uma média de sobrevida global de aproximadamente 50 meses. Enquanto a maioria dos pacientes com GIST responde ao tratamento com imatinib, aproximadamente 10 a 15% deles apresentam resistência primária, com 40 a 50% desenvolvendo resistência secundária ao agente com um tempo médio de progressão de cerca de 24 meses (SZUCS *et al.*, 2016b).

Segundo Obata (2017), a maioria dos GISTs com mutações primárias respondem bem ao imatinib, mas a droga se torna inefetiva por causa de mutações secundárias no domínio do c-KIT e apresentam maior probabilidade de serem encontradas em mutações do exon 11 (73%) em comparação às mutações do exon 11 (19%).

O tratamento com sunitinib, em pacientes com uma mutação primária no exon 9 apresentou uma sobrevida livre de progressão significativamente melhor em comparação com aqueles com uma mutação primária no exon 11 com tempos medianos de 12,3 e 7,0 meses, respectivamente. Além disso, a proporção de pacientes que progrediram ou morreram no momento da análise foi menor para pacientes com mutações primárias do exon 9 do KIT em comparação com aqueles com mutações primárias do exon 11 do KIT (SZUCS *et al.*, 2016a).

O cabozantinib é um composto novo, com um efeito inibitório sobre o KIT, bem como sobre outros receptores, alguns dos quais foram implicados na

resistência ao imatinib. O cabozantinib é ativo em modelos de GIST que transportam mutações heterogêneas do c-KIT com diferentes níveis de sensibilidade ao imatinib (GEBREYOHANNES *et al.*, 2016).

Para Wozniak *et al* (2014), embora uma proporção significativa de pacientes seja curada somente com cirurgia, aproximadamente 40% a 50% acabarão recidivando, geralmente dentro dos primeiros 5 anos. O potencial maligno no GIST é variável e o padrão ouro em GIST recorrente é o mesilato de imatinib, se a cirurgia não for uma opção. Mais de 80% dos pacientes com GIST avançado se beneficiam do tratamento com imatinib, apresentando sobrevida livre de progressão mediana de aproximadamente 20 meses e uma sobrevivência global média de cerca de 50 meses.

PROGNÓSTICO

A mutação é preditora do prognóstico e resposta aos inibidores de tirosina quinase. O exon 11 é mais sensível ao mesilato de imatinib enquanto uma mutação no exon 9 é menos sensível e requerem maior dosagem, o exon 10 está relacionado a maior resistência e pior prognóstico. O status de outras mutações no prognóstico são controversos, mas uma deleção envolvendo os códons 557 e 558 do exon 11 são mais agressivos comparadas às outras. A fração de pacientes com GIST gástrica que com KIT del-inc557 / 558 que recaem 5 anos após a cirurgia é duas vezes maior que os pacientes com outras mutações KIT exon 11 (BRAHMI *et al.*, 2015).

As mutações no exon 11 do KIT foram encontrados em aproximadamente metade dos casos malignos, mas raramente em GIST benignos. Além disso, os GISTs com mutações do exon 11 do KIT parecem ser maiores, de grau superior e associados com aumento da taxa de recorrência e menor sobrevida, em comparação com aqueles sem mutações KIT demonstráveis (FLETCHER; JONATHAN, 2016).

No exon 11 as eliminações de junção, perda do alelo “wild type” e mutações homozigóticas apresentaram GIST de alto risco ou malignos, enquanto as substituições de nucleotídeos únicos sugeriram um comportamento clínico mais indolente, as duplicações no exon 11 do KIT foram associadas à localização do tumor gástrico e ao gênero feminino e curso clínico favorável. A duplicação no exon 9 foi associada a uma origem em intestino, comportamento maligno e predominância masculina. Estima-se que as mutações dos exons 13 e 17 não sejam superiores a 1-2%, com tumores que provêm duas vezes mais do intestino delgado do que o estômago (SZUCS *et al.*, 2016a).

CONCLUSÃO

Os GISTs são tumores com expressão de c-KIT, localizado no trato gastrointestinal e o ganho de função por mutação é encontrado em cerca de 80% a 85% dos casos. Muitos tipos de mutações c-KIT envolvidas no exon 9, 11, 13 e 17 foram descritos, incluindo mutação pontual, inserção, exclusão e duplicação. A cirurgia é o pilar do tratamento do GIST localizado e é curativa em 45-60% dos casos. Quando localmente avançados ou metastáticos são refratários à quimioterapia ou radiação convencional, sendo o tratamento com o inibidor de tirosina quinase eficaz na redução da recorrência da doença após a cirurgia primária e no controle da doença irrecorrível. Portanto, é essencial identificar o estado da mutação para prever sua resposta aos inibidores de tirosina quinase e seu prognóstico.

Testes de mutação são recomendados para os genes c-KIT e PDGFRA quando os inibidores de tirosina quinase, como imatinib, sunitinib e regorafenib, devem ser usados. Para melhorar o prognóstico de pacientes com risco substancial de recorrência, todas as diretrizes recomendam terapia adjuvante com imatinib por 3 anos, o que melhora não apenas a sobrevida livre de recidiva, mas também a sobrevivência global de pacientes de alto risco.

Os objetivos de acompanhamento após a cirurgia completa podem ser a detecção precoce e o tratamento de recidivas. A tomografia computadorizada (TC) abdominal e pélvica com meio de contraste é suficiente para o seguimento convencional de pacientes com GIST, pois metástases fora do abdômen são muito incomuns. A ressonância magnética é uma alternativa à TC, especialmente em pacientes jovens. A frequência de imagem deve ser ajustada de acordo com o risco de recorrência, o tempo e condições de tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADENIS, A. *et al.* Masitinib in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) after failure of imatinib: a randomized controlled open-label trial. **Annals of oncology**, v. 25, n. 9, p. 1762-1769, 2014.

ALMEIDA, É. de; NIGRE, L. B.; BARBOZA JÚNIOR, S. D. Tumores Estromais Gastrointestinais (GIST): Relato de Caso e Revisão da Literatura. **Revista de Saúde**, Vassouras, v. 1, n. 2, p.19-30, Jul/Dez 2010.

BABAEI, Maryam Abbaspour *et al.* Receptor tyrosine kinase (c-Kit) inhibitors: a potential therapeutic target in cancer cells. **Drug design, development and therapy**, v. 10, p. 2443, 2016.

BARROS, A. J. S.; LEHFELD, N. A. S. **Fundamentos de Metodologia Científica**. 3. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2007.

BOIKOS, Sosipatros A. *et al.* Molecular subtypes of KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors: a report from the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. **JAMA oncology**, v. 2, n. 7, p. 922-928, 2016.

BRAHMI, Mehdi *et al.* KIT exon 10 variant (c. 1621 A> C) single nucleotide polymorphism as predictor of GIST patient outcome. **BMC cancer**, v. 15, n. 1, p. 780, 2015.

BULEJE SONO, José Luis *et al.* Mutational profile of KIT and PDGFRA genes in gastrointestinal stromal tumors in Peruvian samples. 2015.

CAMPOS, C. J. G. Método de Análise de Conteúdo: ferramenta para a análise de dados qualitativos no campo da saúde. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 57, n. 5, p. 611. Set/out 2004.

CASTRO, A. A. Revisão sistemática e meta-análise. **Compacta: Temas de Cardiologia**, v. 3, n. 1, p. 5-9, 2001.

COHEN, Noah A. *et al.* Pharmacological inhibition of KIT activates MET signaling in gastrointestinal stromal tumors. **Cancer research**, v. 75, n. 10, p. 2061-2070, 2015.

DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO, M. C.; TAKAHASHI, R. F.; BERTOLOZZI, M. R. Revisão sistemática: noções gerais. **Revista Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 5, p. 1260-1266, 2010.

FLETCHER, Jonathan A. KIT Oncogenic Mutations: Biologic Insights, Therapeutic Advances,

and Future Directions. **Cancer research**, v. 76, n. 21, p. 6140-6142, 2016.

GEBREYOHANNES, Yemarschet K. *et al.* Cabozantinib is active against human gastrointestinal stromal tumor xenografts carrying different KIT mutations. **Molecular cancer therapeutics**, v. 15, n. 12, p. 2845-2852, 2016.

ITO, Takashi *et al.* Gastrointestinal stromal tumors with exon 8 c-kit gene mutation might occur at extragastric sites and have metastasis-prone nature. **International journal of clinical and experimental pathology**, v. 7, n. 11, p. 8024, 2014.

JIANG, Z. *et al.* A Meta-Analysis of Prognostic Value of KIT Mutation Status in Gastrointestinal Stromal Tumors. **OncoTargets and Therapy**, v.9 p. 3387-3398, 2016.

KIM, Teresa S. *et al.* Increased KIT inhibition enhances therapeutic efficacy in gastrointestinal stromal tumor. **Clinical Cancer Research**, v. 20, n. 9, p. 2350-2362, 2014.

MIETTINEN, M.; LASOTA, J. Gastrointestinal Stromal Tumors. **Gastroenterology clinics of North America**, v. 42, n. 2 p. 399-415, jun 2013.

OBATA, Y. *et al.* Oncogenic signaling by Kit tyrosine kinase occurs selectively on the Golgi apparatus in gastrointestinal stromal tumors. **Oncogene**, v. 36, n. 26, p. 3661, 2017

REICHARDT, Peter *et al.* Correlation of KIT and PDGFRA mutational status with clinical benefit in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib in a worldwide treatment-use trial. **BMC cancer**, v. 16, n. 1, p. 22, 2016.

RICCI, R. Syndromic gastrointestinal stromal tumors. **Hereditary Cancer in Clinical Practice**, v. 14, p. 15, 2016.

SAKO, Hiroyuki *et al.* Antitumor effect of the tyrosine kinase inhibitor nilotinib on gastrointestinal stromal tumor (GIST) and imatinib-resistant GIST cells. **PLoS one**, v. 9, n. 9, p. e107613, 2014.

SCHROEDER, B. *et al.* Targeting Gastrointestinal Stromal Tumors: The Role of Regorafenib. **OncoTargets and Therapy**, v. 9 p. 3009-3016, 2016.

SZUCS, Zoltan *et al.* Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumors and their prognostic and therapeutic implications. **Future Oncology**, v. 13, n. 1, p. 93-107, 2017.a

SZUCS, Zoltan *et al.* Promising novel therapeutic approaches in the management of gastrointestinal stromal tumors. **Future Oncology**, v. 13, n. 2, p. 185-194, 2017.b

WOZNIAK, Agnieszka *et al.* Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a european multicenter analysis based on ConticaGIST. **Clinical cancer research**, p. 1677, 2014.

XU, Zhi *et al.* Frequent KIT mutations in human gastrointestinal stromal tumors. **Scientific reports**, v. 4, p. 5907, 2014.

YIM, Eunjung *et al.* Two different KIT mutations may lead to different responses to imatinib in metastatic gastrointestinal stromal tumor. **The Korean journal of internal medicine**, 2016.

ZHANG, Lei-Yi *et al.* Inhibition effect of Peg-IFN α -2b and Imatinib alone or combination on imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors cell lines. **International journal of clinical and experimental pathology**, v. 8, n. 9, p. 11340, 2015.

ZONG, L. CHEN, P. Prognostic value of KIT/PDGFR mutations in gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis. **World Journal of Surgical Oncology**, p. 12-71, 2014.