

2025 ASCO GIST 治疗研究新进展

中山大学附属第一医院 胃肠外科

张信华



2025年ASCO胃肠间质瘤诊疗新进展

晚期GIST治疗新进展

➤ 一线治疗新进展:

- [GIST 13-162试验的长期结局: 伊马替尼联合比美替尼用于未经治疗的晚期胃肠间质瘤 \(GIST\) 患者的 II 期研究](#)
- [伊马替尼个体化给药在胃肠间质瘤患者中的可行性与临床结局](#)
- [在伊马替尼治疗转移性胃肠间质瘤 \(mGIST\) 患者期间行细胞减灭术的获益: 来自几个癌症中心的回顾性分析](#)

➤ 二线及以上治疗新进展:

- [晚期胃肠间质瘤二线治疗模式及结局: 一项真实世界研究](#)
- [广谱KIT抑制剂NB003 \(Ubavitinib\) 在晚期胃肠间质瘤 \(GIST\) 中展现出良好的活性: I 期研究的更新结果 \(NCT04936178\)](#)

基因检测相关

- [胃肠间质瘤的临床与基因组图谱分析](#)
- [个体化的肿瘤相关循环肿瘤DNA分析在高危局晚期胃肠间质瘤切除术后复发监测中的应用](#)

Long-term outcomes in GIST Trial 13-162: Phase II study of imatinib in combination with binimetinib in untreated patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST)

GIST 13-162试验的长期结局：伊马替尼联合比美替尼用于未经治疗的晚期胃肠间质瘤 (GIST) 患者的 II 期研究

Authors : Yudi Bao, MD¹, Marion Liu, MD^{1,2,3}, Li-Xuan Qin, PhD⁴, Ciara M. Kelly, MD^{5,6}, Lauren Banks, MD, PhD^{5,6}, Sandra P. D'Angelo, MD^{5,6}, Mark A. Dickson, MD^{5,6}, Mrinal M. Gounder, MD^{5,6}, Mary L. Keohan, MD^{5,6}, Robert G. Maki^{5,6}, Sujana Movva, MD^{5,6}, Evan Rosenbaum, MD^{5,6}, Viswatej Avutu, MD^{5,6}, Brian Untch, MD^{2,3}, Aimee M. Crago, MD, PhD^{2,3}, Sinchun Hwang, MD⁷, Samuel Singer, MD^{2,3}, Cristina R. Antonescu, MD⁸, William D. Tap, MD^{5,6}; Ping Chi, MD, PhD^{1,5,6}

Organization: 1 Human Oncology and Pathogenesis Program, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; 2 Department of Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, 3 Department of Surgery, Weill Cornell Medical College, New York, NY, 4 Department of Epidemiology & Biostatistics, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; 5 Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; 6 Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, NY, 7 Department of Radiology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, 8 Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY.

研究背景和方法

研究背景

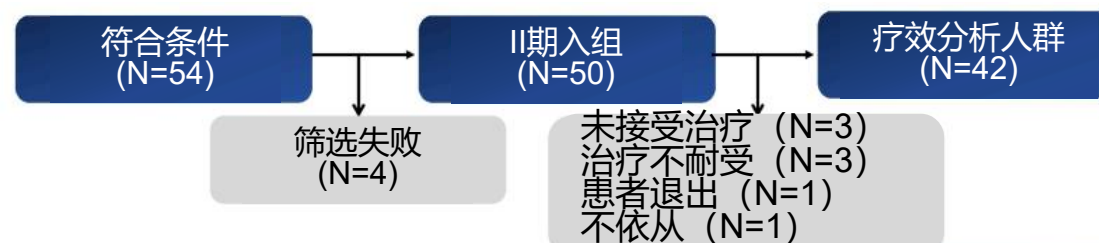
- ETV1和KIT是GIST中谱系特异性的主要转录和生存信号因子。
- 在临床前模型中，通过比美替尼 (binimetinib) 靶向 ETV1 和通过伊马替尼 (imatinib) 靶向 KIT 的联合治疗，在抑制GIST肿瘤发生和生长方面具有协同作用。
- 此前报道的一项单臂 II 期研究的阳性数据显示，比美替尼联合伊马替尼疗效显著，其治疗相关毒性在预期范围内且可控。

研究方法

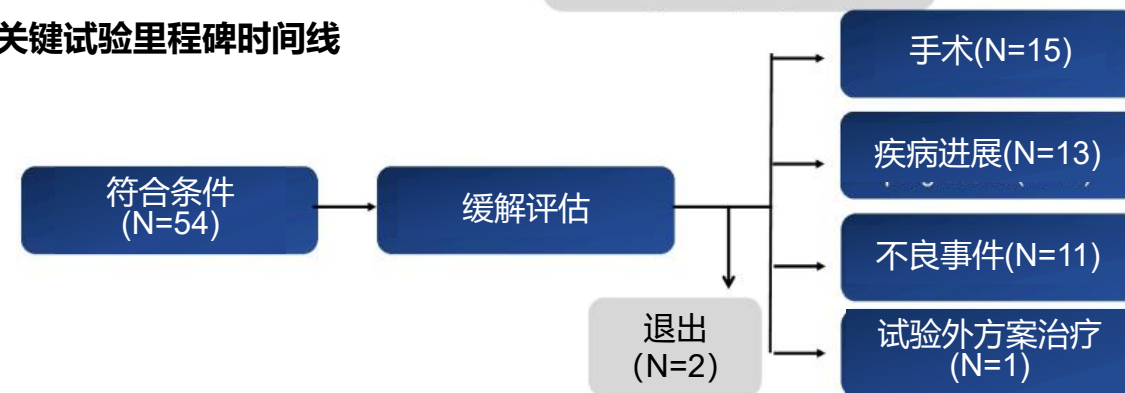
- 本试验是一项单中心、单臂、II期研究。
- 纳入未经治疗的不可切除或转移性GIST的成人患者，接受伊马替尼 (400mg，每日一次) 和比美替尼 (30mg，每日两次) 联合治疗，每28天为一个周期。
- 根据RECIST 1.1标准，每8-12周通过连续影像学评估临床疗效，包括客观缓解率 (ORR)、无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS) 和疾病特异性生存期 (DSS)。

图1. 研究概览

A 入组流程图



B 关键试验里程碑时间线



研究结果和结论

研究结果

- 最佳 ORR 为 69.0% (95%CI, 52.9%-82.4%)。
- mPFS 为36.7个月 (95%CI, 24.2-无法评估[NE]) ; mOS为92.5个月 (95%CI, 61.0-NE) ; mDSS为93.2个月 (95%CI, 92.5-NE) (图2)。
- 42 例患者中有 23 例最终接受了手术, 其中18例实现 R0/R1 切除。
- 7例患者被判定为显著应答者, 其术后病理显示 $\geq 90\%$ 的显著病理缓解率 (SPR), 且在术后 ≥ 45 个月保持无疾病证据 (NED)。
- GSEA 分析显示, 治疗前组的细胞周期相关和 ETV1 基因集显著富集 (图 3)。

研究结论

- 比美替尼联合伊马替尼的II期研究10年随访分析显示, 在初治晚期 GIST 患者中, PFS、OS和 DSS 具有持续显著的临床获益。

图2.长期随访结果。(A) 根据RECIST1.1评估的mPFS; (B)mOS; (C)mDSS。

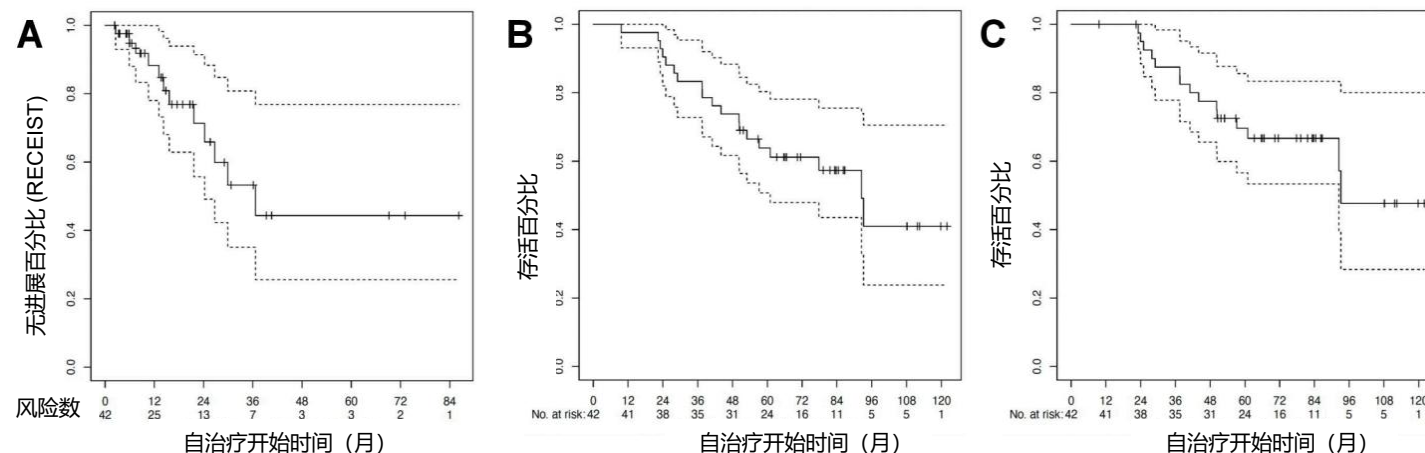
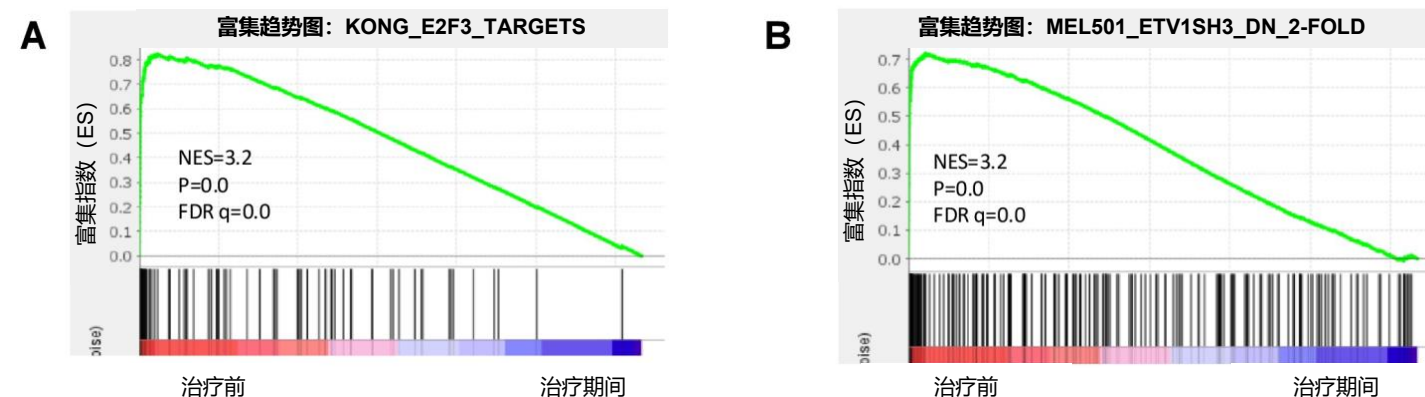


图3. 最富集通路的GSEA图。(A) 细胞周期; (B)ETV1



Feasibility and clinical outcomes of imatinib personalized dosing in gastrointestinal stromal tumor patients

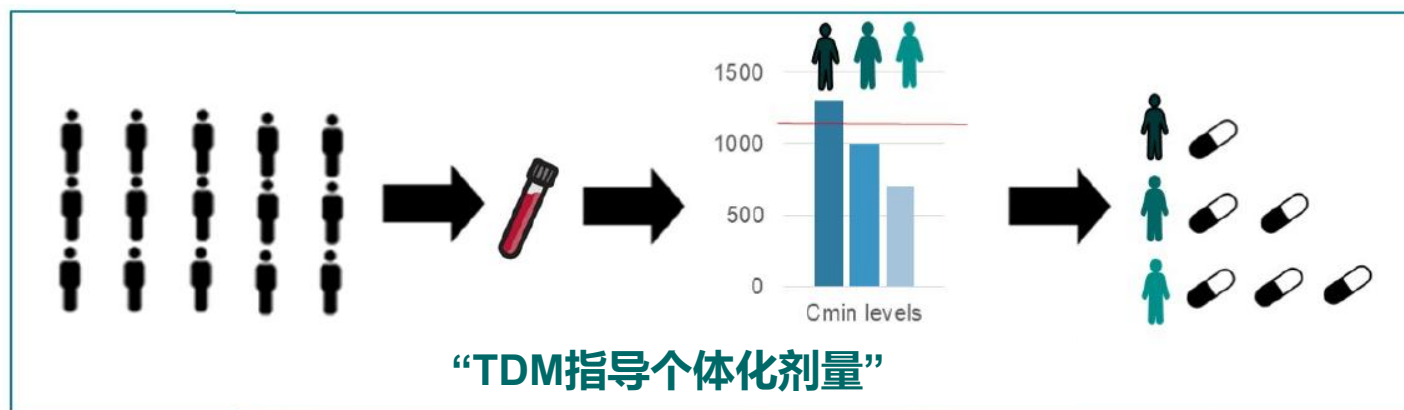
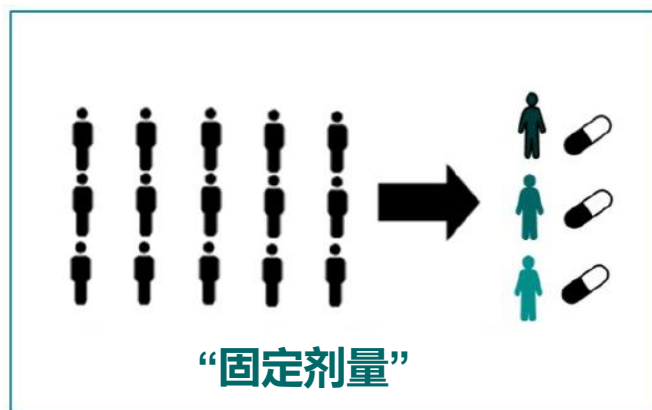
伊马替尼个体化给药在胃肠间质瘤患者中的可行性与临床结局

Authors : M.B.A. van der Kleij^{1,2}, E.L. Giraud³, N.A.D. Guchelaar², K. Westerdijk³, M. Meertens¹, M. Koolen^{1,4}, R.F. Bleckman⁵, H.M. Otten⁶, H-B. Fiebrich-Westra⁷, S.L.W. Koolen², H. Gelderblom⁴, D.J.A.R. Moes⁴, A.K.L. Reyners⁵, D.J. Touw⁵, R.H.J. Mathijssen², N.P. van Erp³, I.M.E. Desar³, A.D.R. Huitema^{1,8,9}, N. Steeghs^{1,8}

Organization: ¹ Netherlands Cancer Institute ² Erasmus MC Cancer Institute ³ Radboud University Medical Center ⁴ Leiden University Medical Center ⁵ University Medical Center Groningen ⁶ Meander Medical Center ⁷ Isala Clinics ⁸ Utrecht University Medical Center ⁹ Princess Máxima Center for Pediatric Oncology

研究背景

- 在转移性胃肠间质瘤（mGIST）患者中，伊马替尼相较于历史数据显著提高总生存期（56个月 vs 9个月），在伊马替尼血药谷浓度（ C_{min} 水平） ≥ 1100 ng/mL的患者中观察到更优疗效。使用治疗药物监测（TDM）的个体化给药已被证明可行，但缺乏疗效结果数据。
- 本研究的目的是研究TDM对KIT外显子11突变转移性GIST患者临床结局（mPFS、mOS、不良事件）的影响，从一线伊马替尼400mg QD开始。探索TDM对 C_{min} 水平的影响。前瞻性验证TDM指导剂量增加的可行性。



研究方法

- 在TDM队列与历史非TDM队列之间比较mPFS、mOS 和临床相关不良事件（crAEs：导致治疗中断、剂量减少、治疗终止或限制剂量增加的不良事件）。
- Cox比例风险模型使用的预后因素：性别、年龄、WHO体能状态、原发肿瘤大小和有丝分裂率。
- TDM队列：在常规门诊就诊时测量Cmin水平， C_{min} 水平 < 1100 ng/mL → **建议增加剂量**。
- 成功剂量增加标准：增加剂量后的中位Cmin水平 ≥ 1100 ng/mL，且增加剂量后首月内未发生crAE。



本研究经荷兰癌症研究所（NKI）机构审查委员会（IRB）批准（批号IRBd20-011），所有患者均签署书面知情同意书。

研究结果

- 共入组KIT 外显子11突变mGIST患者123例，TDM队列 55例，非TDM队列68例，一线伊马替尼起始剂量为400 mg QD。

TDM队列 vs 非TDM队列

- 中位随访时间: 51.2个月 vs 100.8个月

分析时疾病进展比例: 50.9% vs 73.5%

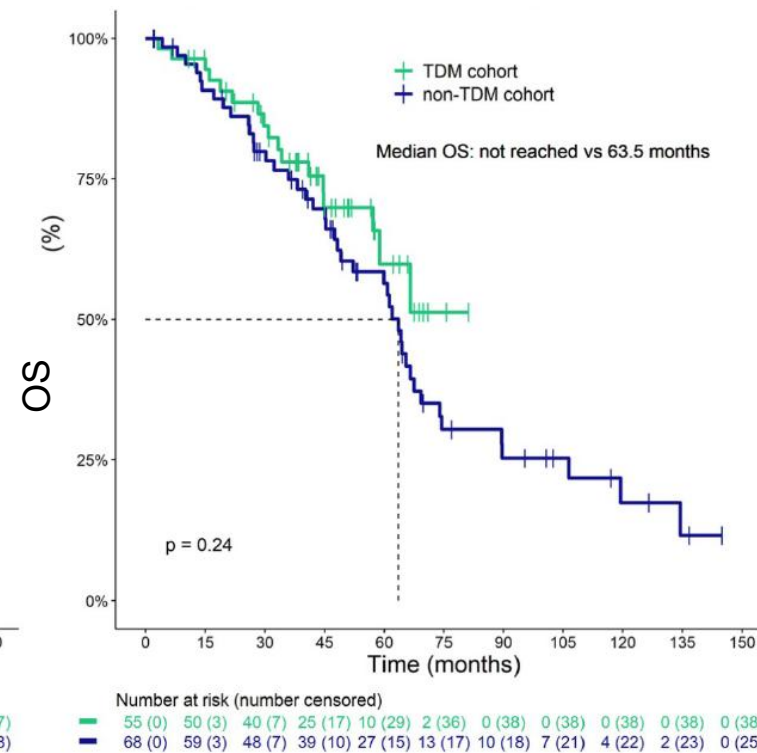
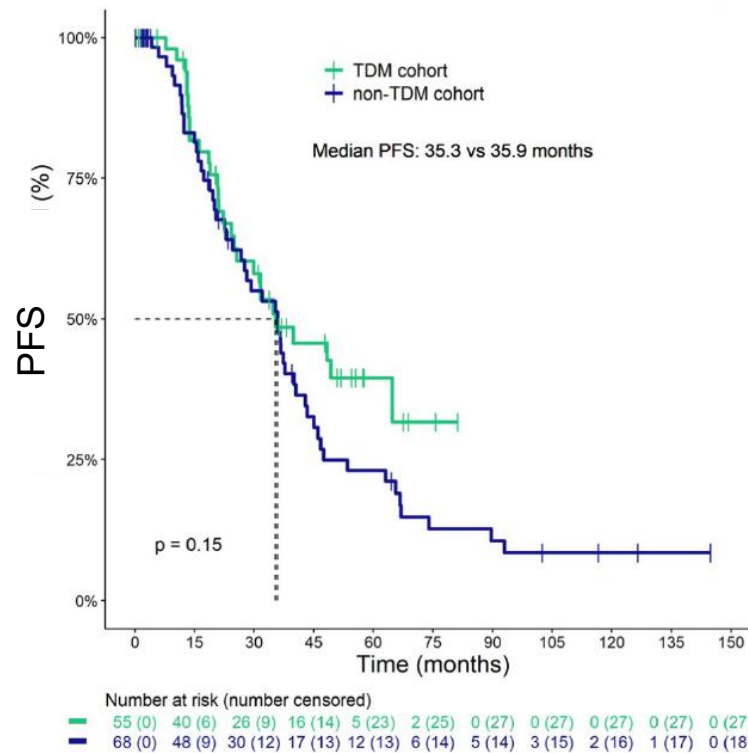
- mPFS: 35.3个月 vs 35.9个月 ($p = 0.15$)**
- HR 0.56 (95%CI: 0.28-1.1; $p = 0.088$)

分析时死亡比例: 30.9% vs 66.2%

- mOS: 未达到 vs 63.5个月 ($p = 0.24$)**
- HR 0.57 (95%CI: 0.25-1.3; $p = 0.19$)

不良事件:

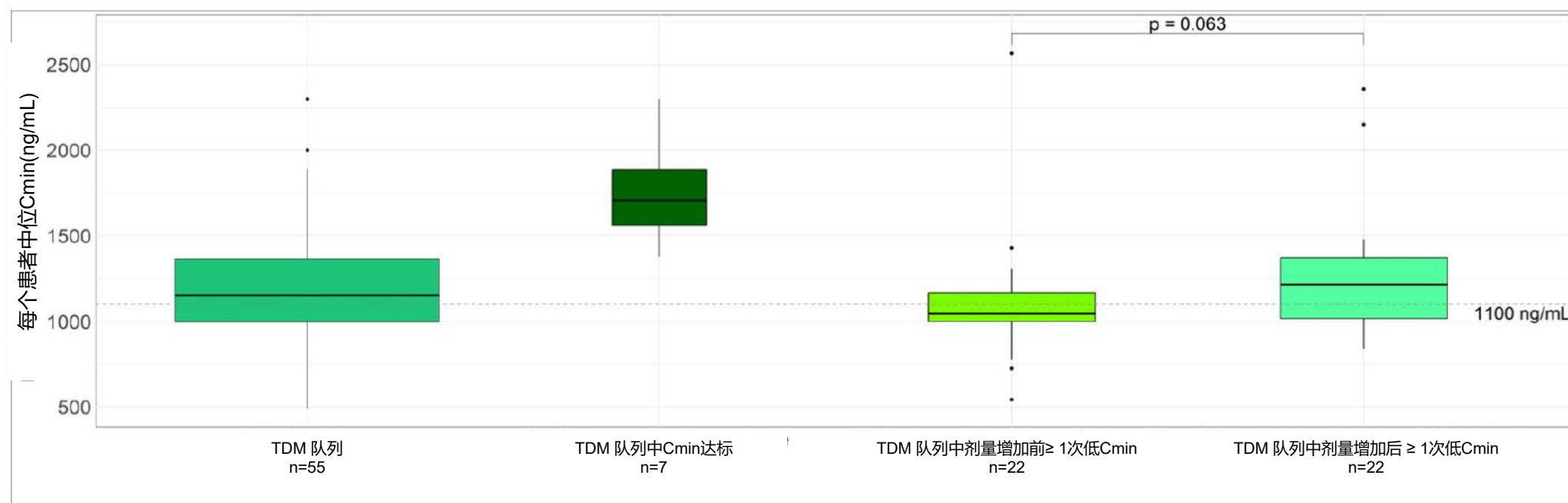
- crAE发生率: 64.5% vs 25% ($p < 0.01$)**
 - OR :1.3 (95%CI: 1.1-1.7; $p = 0.022$)
- 导致治疗终止的AEs发生率为10.9% vs 13.4%
 - OR: 0.65 (95%CI: 0.50-0.74; $P < 0.01$)



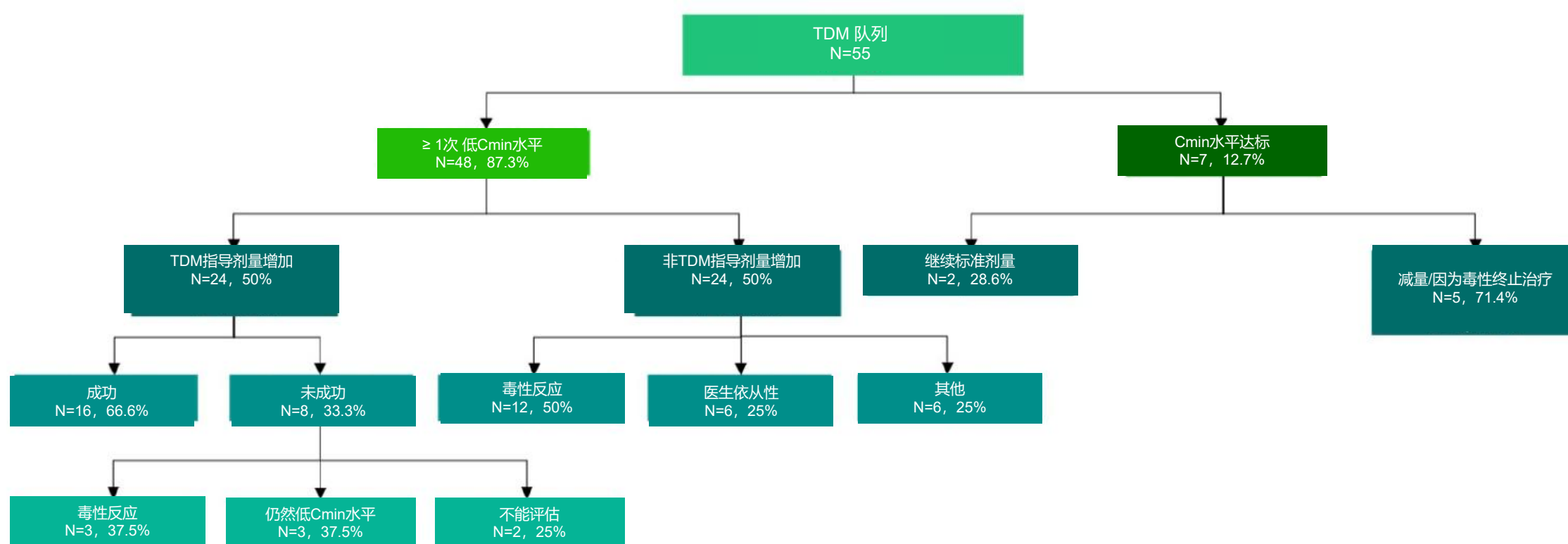
研究结果

TDM队列的 $C_{\min}$ 水平

- 共613个 $C_{\min}$ 数据（每位患者中位监测10次）；整体中位 $C_{\min}$ 1151 ng/mL
- 剂量增加前后的中位 $C_{\min}$ ：1045 ng/mL vs 1216 ng/mL ($p = 0.063$)



TDM队列剂量增加的可行性



研究结论

- **未能证实治疗药物监测 (TDM) 对生存结局 (mPFS和mOS) 有积极影响**，结果可能受限于剂量增加次数不足及各队列随访时间差异。将在数据成熟后进行最终更新分析。
- TDM队列患者更常发生临床相关的治疗不良事件，但因不良事件中止治疗的比例较低。
- 在可评估剂量增加的患者中，剂量调整后Cmin成功升至目标值以上。
- 在Cmin水平低的患者中，TDM指导的剂量调整成功率为33%。

The benefit of cytoreductive surgery during imatinib (IM) therapy in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors (mGISTs): retrospective analysis several cancer centers

在伊马替尼治疗转移性胃肠间质瘤（mGIST）患者期间行细胞减灭术的获益：来自几个癌症中心的回顾性分析

Authors : Daria Filonenko¹, Ramiz Valiev¹, Maksat Nurberdiyev¹, Peter Arkhiri², Maxim P. Nikulin², Lyudmila Zhukova¹, Igor Khatkov¹.

Organization: 1. SBIH Moscow Clinical Scientific and Practical Center Named After A.S. Loginov of DHM, 2. Moscow, Russian Federation; N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

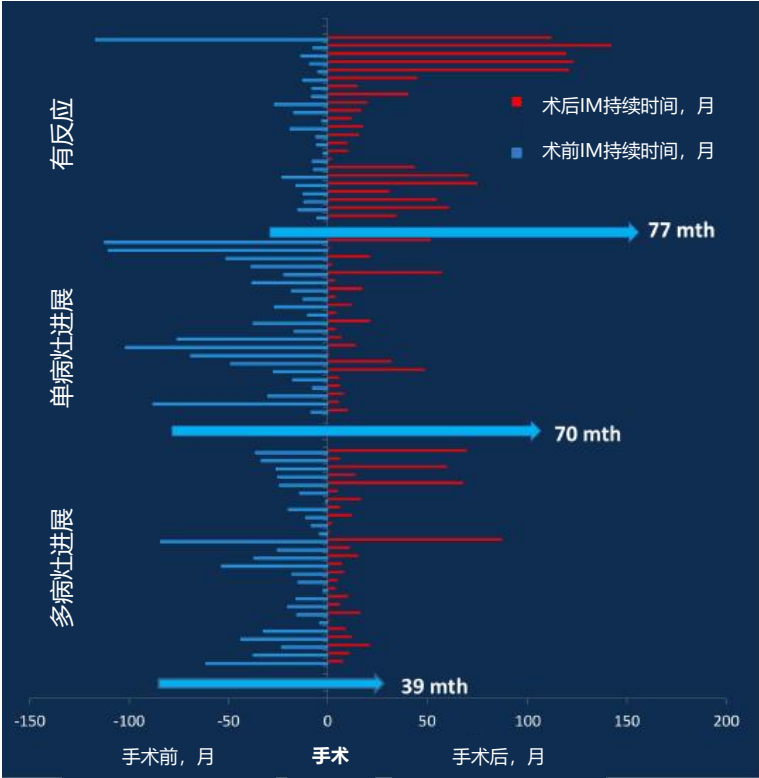
研究背景和方法

- 背景：** 由于缺乏随机试验，在IM治疗mGIST患者期间行细胞减灭术(CRS)的作用尚未明确，回顾性分析莫斯科几家癌症中心的mGIST患者的预后。
- 目的：** 主要终点是从IM治疗开始时的无进展生存期和总生存期。
- 方法：** 比较几个队列
 - 仅接受IM治疗的患者(IM组)
 - 接受IM和手术治疗的患者：根据手术时间和对IM的反应分为四组 (图1, 表1)
 - ✓ 接受IM治疗前 (BIM)
 - ✓ 部分缓解或疾病稳定后 (RD)
 - ✓ 单病灶进展 (UPD)
 - ✓ 多病灶进展 (MPD)
 - 患者术后接受IM治疗直至疾病进展

表1. 手术描述

手术结果	手术时对伊马替尼的反应			
	BIM	RD	UPD	MPD
完全切除 R0/R1	22 (56%)	19 (83%)	6 (27%)	12 (44%)
不完全切除R2	17 (44%)	4 (17%)	16 (73%)	15 (56%)
干预类型				
腹膜切除	13 (33%)	8 (35%)	11 (50%)	14 (52%)
肝切除	5 (13%)	13 (57%)	6 (27%)	12 (44%)
腹膜和肝切除	13 (33%)	1 (4%)	1 (5%)	3 (11%)
肝切除和原发肿瘤切除	4 (10%)	1 (4%)	-	2 (7%)
腹膜切除和原发肿瘤切除	6 (15%)	2 (8%)	1 (5%)	2 (7%)
肝转移的RFA	-	1 (4%)	-	1 (4%)
原发肿瘤切除	10 (26%)	-	-	-

图1. 接受IM治疗和手术的患者治疗时间和结果 (不包括BIM组)

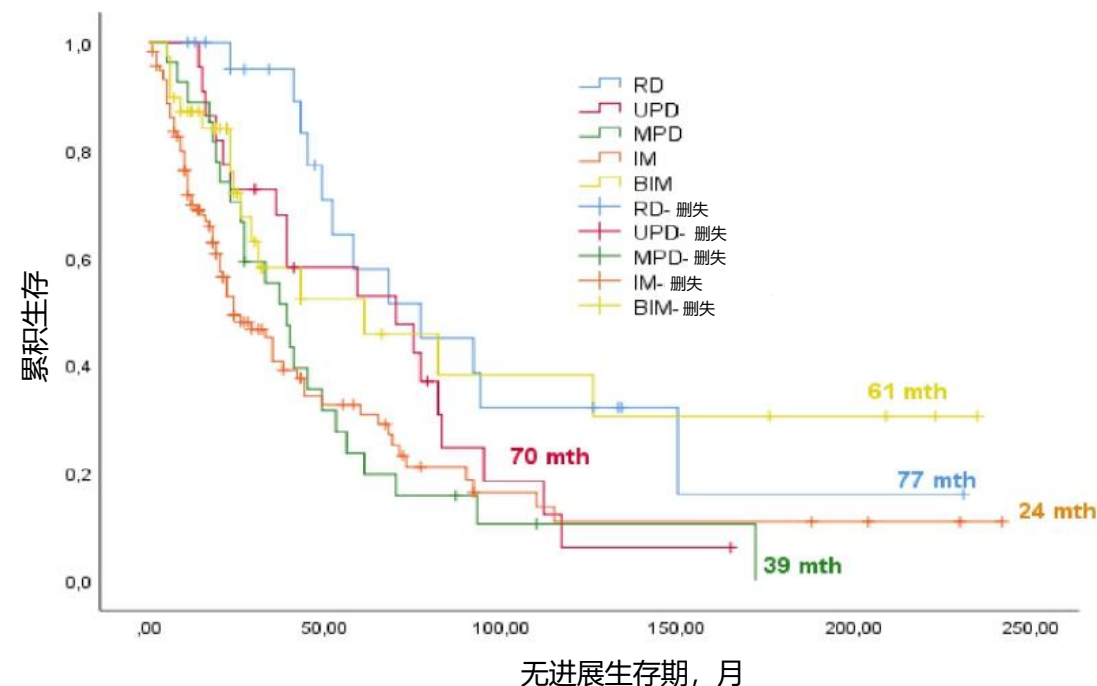


RFA, 射频消融

研究结果

- 118例患者接受了CRS: IM前 (BIM, n=39) 和对IM有反应 (RD, n=23), 单病灶进展(UPD, n=22)和多病灶进展(MPD, n= 27)。
- 7名患者因接受了两次手术 (IM治疗前和治疗期间) 而被排除在分析之外。与仅IM治疗相比, **CRS延长了中位PFS** (图2), 具有统计学差异:
 - IM vs BIM-24.0 vs 61.0 ($p=0.028$)
 - IM vs RD -24.0 vs 77.0 ($p=0.003$)
 - RD vs MPD-77.0 vs 39.0 ($p=0.005$)
- UPD和MPD患者在R0/R1和R2后的中位PFS分别为17.0 vs 7.0个月 ($p=0.564$) 和14.0 vs 7.0 个月 ($p=0.056$) 。
- 在UPD和MPD组中, 因进展而接受手术的患者分别在手术后接受了10.0和11.0个月的IM治疗, 这是不进行手术的舒尼替尼治疗的两倍 (中位PFS为6.8个月, NCT00075218)。
- 只有MPD组达到OS: IM开始治疗后75.0个月 (95% CI: 37.14-112.87) 。
- 对整个队列进行的多变量分析中, 影像学的反应结果对PFS具有预测作用: RD (HR 0.37, $p=0.003$)、UPD (HR 0.47, $p=0.03$) 以及BIM (HR 0.48, $P=0.009$) 是更优PFS的独立预后因素;
- KIT外显子9突变(HR 2.68, $p=0.003$)以及原发肿瘤位置不明, 是PFS较差的因素。

图2. 开始伊马替尼治疗后的PFS



研究结论

- 在IM治疗期间进行减瘤手术可延长对治疗有反应的患者无进展生存期;
- 对mGIST患者进行转移灶切除术可能具有一定的获益, 可能相比二线治疗是一种更有效的选择。

Second-line treatment patterns and outcomes of advanced gastrointestinal stromal tumor: A real-world study

晚期胃肠间质瘤二线治疗模式及结局：一项真实世界研究

Authors : X. Zhang¹, A. Chen¹, H. J. Zhang², H. Sun³, M. Liu⁴, X. Feng⁵, X. Wu⁶, H. Wang⁷, Y. Yin⁸, X. Wu⁹, Z. Ding¹⁰, Y. Jin¹¹, M. Pang¹², Z. Li¹³, L. Wang¹⁴, L. Fan¹⁵, Y. Liu¹⁶, X. Che¹⁷, M. Wang¹⁸, Y. Xia¹⁹;

Organization: ¹Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, China; ²Gastrointestinal Cancer Center, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing, China; ³Colon and Rectum Surgery, The Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, China; ⁴Colorectal Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, China; ⁵General Surgery, 900 Hospital of the Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Fuzhou, China; ⁶Gastrointestinal Surgery, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou, China; ⁷Gastrointestinal Surgery, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen, China; ⁸General Surgery, Southern Medical University Nanfang Hospital, Guangzhou, China; ⁹Gastric cancer center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China; ¹⁰Gastrointestinal Surgery, West China School of Medicine/West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, China; ¹¹Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China; ¹²Gastrointestinal Surgery, People's Hospital of Deyang City, Deyang, China; ¹³Gastrointestinal Surgery, Guangyuan Central Hospital, Guangyuan, China; ¹⁴Pharmacy, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, China

研究背景

- 瑞派替尼已成为不可切除或转移性胃肠间质瘤（GIST）患者颇具前景的二线治疗方案，其疗效与舒尼替尼相当，且安全性更佳¹。然而，针对个体患者特征的最佳二线治疗方案仍有待深入探索。
- 这项前瞻性、多中心、观察性研究（NCT05440357）旨在评估二线GIST患者的真实世界治疗模式和治疗结局。

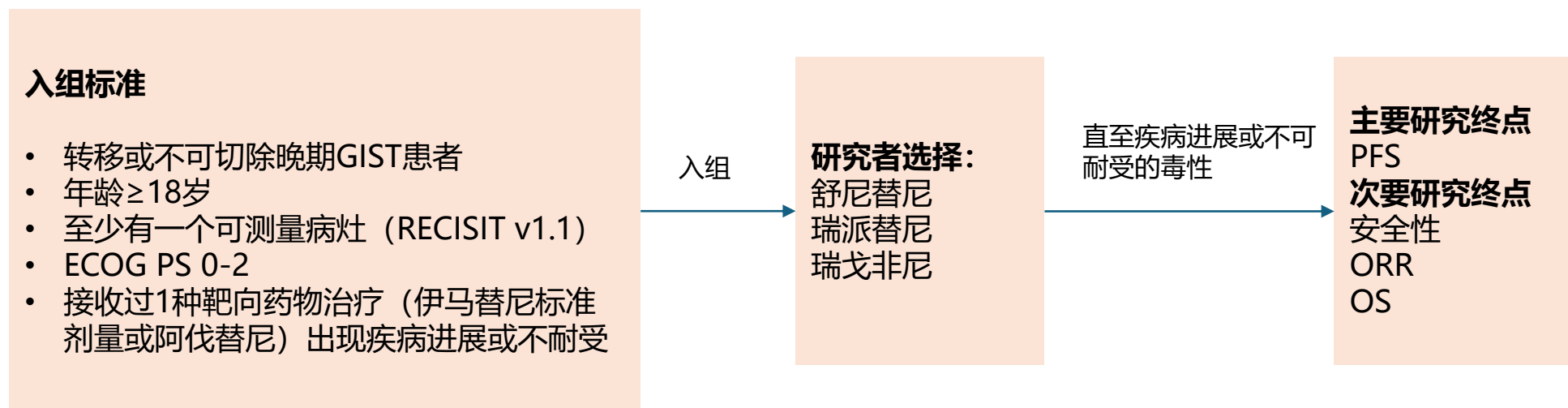
1. Bauer S, et al. J Clin Oncol. 2022;40:3918-28.

Zhang xinhua, et al. 2025 ASCO Abstract #11526.

本文提及的部分产品的适应症尚未过国家药品监督管理局的批准

研究方法

- 本研究入组一线治疗疾病进展或不耐受的晚期 GIST 患者。二线方案的选择由研究者决定。
- 主要终点是无进展生存期 (PFS)，次要终点包括安全性、客观缓解率 (ORR) 和总生存期 (OS)。



研究结果-基线特征

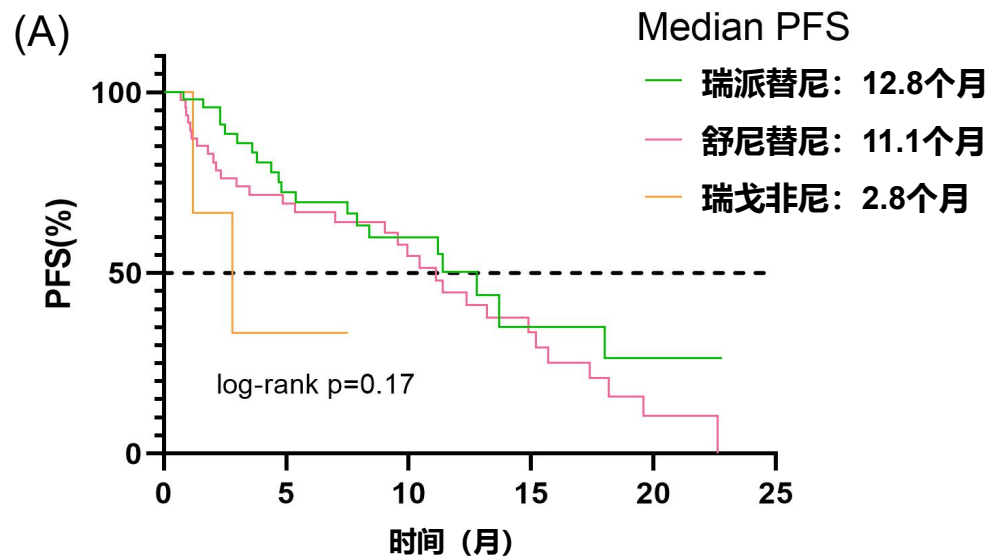
- 从2022年10月至2024年11月，共纳入99例患者（瑞派替尼组49例；舒尼替尼组47例；瑞戈非尼组3例）。
- 在接受瑞派替尼治疗的患者中，69%（34/49）存在原发性KIT外显子11突变，而在接受舒尼替尼治疗的患者中，47%（22/47）存在原发性KIT外显子9突变。

特征		瑞派替尼 (n=49)	舒尼替尼 (n=47)	瑞戈非尼 (n=3)
年龄, 中位值(范围), 岁		63(30-81)	57(31-85)	59(54-64)
男性, No.(%)		34(69%)	34(72%)	1(33%)
ECOG 评分, No.(%)				
	0	24(49%)	16(34%)	0
	1	13(27%)	27(57%)	3(100%)
	2	12(24%)	4(9%)	0
原发肿瘤部位, No.(%)				
	胃	17(35%)	6(13%)	1(33%)
	小肠	26(53%)	33(70%)	2(67%)
	其他	6(12%)	8(17%)	0
转移部位, No.(%)				
	腹腔	39(80%)	35(74%)	3(100%)
	肝脏	23(47%)	25(53%)	0
	其他	3(6%)	5(11%)	2(67%)
原发突变, No (%)				
	KIT exon 9	5(10%)	22(47%)	1(33%)
	KIT exon 11	34(70%)	19(40%)	2(67%)
	PDGFRA	2(4%)	0	0
	KIT/PDGFRA野生型	0	3(6%)	0
	其他 KIT/未知	8(16%)	3(6%)	0
治疗后手术, No.(%)		13(27%)	9(19%)	0
最佳缓解, No.(%)				
	部分缓解	11(22%)	4(9%)	0
	疾病稳定	30(61%)	33(70%)	1(33%)
	疾病进展	8(16%)	10(21%)	2(67%)

疗效

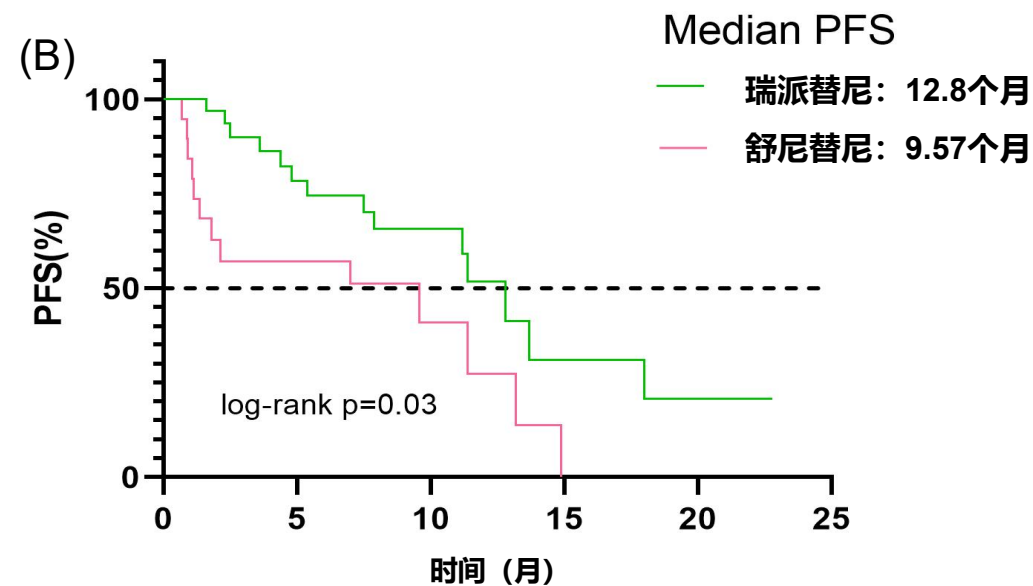
- 数据截止至2025年5月8日，中位随访时间为12.8个月。瑞派替尼组的客观缓解率为22%（11/49），舒尼替尼组为9%（4/47），瑞戈非尼组为0%。瑞派替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼组的中位无进展生存期（mPFS）分别为12.8个月、11.1个月和2.8个月（ $p=0.17$ ）（图A）。
- 与舒尼替尼相比，瑞派替尼在原发性KIT外显子11突变患者中显示出更长的mPFS（12.8个月 vs 9.6个月， $p=0.03$ ）（图B）。在KIT外显子9突变患者中，舒尼替尼组的mPFS为15.2个月。

总人群PFS



风险患者数	49	27	15	5	4
	47	30	18	9	3
	3	2	1	1	1

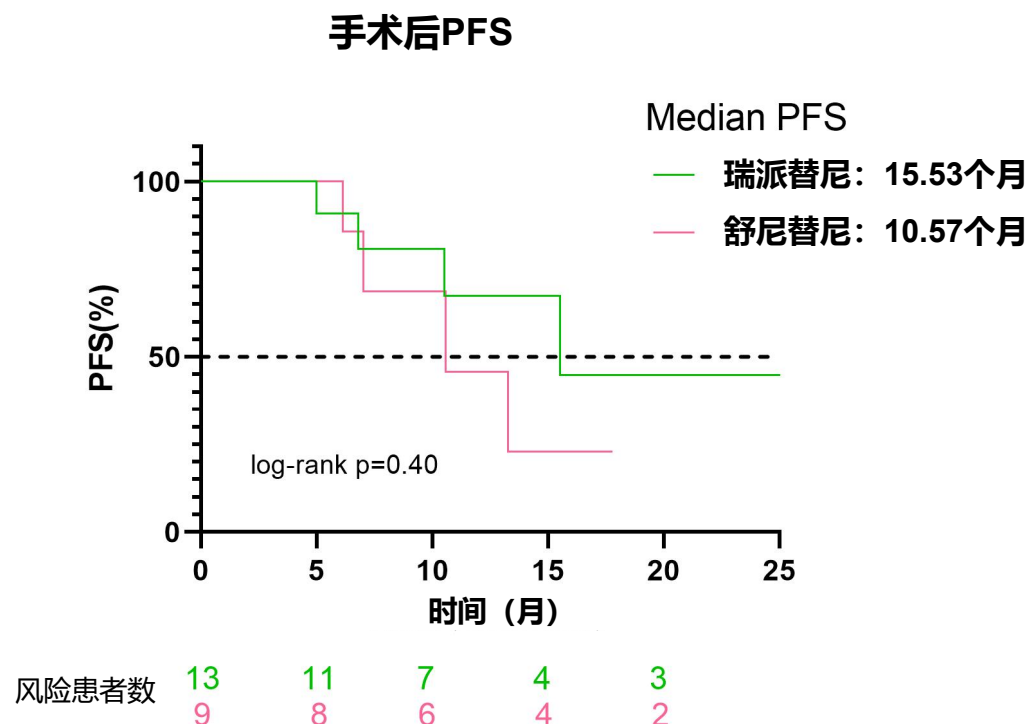
KIT外显子11突变人群PFS



风险患者数	34	20	12	4	3
	19	11	5	1	1

疗效

- 瑞派替尼组的患者后续接受手术的比例高于舒尼替尼组（27% [13/49] vs 19% [9/47]）。
- 在进行手术切除的患者中，瑞派替尼组的 R0/R1 切除率为 85%（11/13），其中2例 R2 切除与肿瘤负荷过重有关。舒尼替尼组的 9 例患者均实现了 R0/R1 切除。
- 瑞派替尼组和舒尼替尼组的术后mPFS分别为 15.5 个月和 10.6 个月（p=0.40）。**目前总生存期（OS）数据尚不成熟。



安全性

- 与舒尼替尼组相比，瑞派替尼组的所有级别治疗期间不良事件 (TEAE) 发生率更低。
- 瑞派替尼组的3/4级 TEAEs 发生率低于舒尼替尼组 (10% vs 30%, p=0.02)。

TEAEs, n(%)	瑞派替尼 (n=49)		舒尼替尼 (n=47)		瑞戈非尼 (n=3)	
	所有级别	3/4级	所有级别	3/4级	所有级别	3/4级
整体人群						
TEAEs	33(67%)	5(10%)	38(81%)	14(30%)	3(100%)	2(67%)
发生率≥10%的TEAEs						
脱发	23(47%)	0	3(6%)	0	0	0
肌肉痛	19(39%)	0	10(21%)	0	2(67%)	0
疲劳	16(33%)	0	13(28%)	0	1(33%)	0
便秘	13(27%)	0	4(9%)	0	0	0
掌跖红肿综合征	9(18%)	1(2%)	20(43%)	9(19%)	2(67%)	1(33%)
腹泻	3(6%)	0	19(40%)	2(4%)	1(33%)	0
高血压	4(8%)	1(2%)	16(34%)	5(11%)	1(33%)	1(33%)
白细胞减少	2(4%)	0	16(32%)	4(9%)	1(33%)	0
LDH升高	2(4%)	0	11(23%)	0	3(100%)	0
皮疹	9(18%)	0	6(13%)	0	0	0
中性粒细胞减少	1(2%)	0	11(23%)	1(2%)	0	0
贫血	10(20%)	1(2%)	7(15%)	1(2%)	0	0
恶心	8(16%)	0	8(17%)	0	0	0
腹痛	8(16%)	1(2%)	5(11%)	0	1(33%)	0
口腔炎	6(12%)	0	6(13%)	1(2%)	1(33%)	0
呕吐	5(10%)	0	8(17%)	1(2%)	0	0
淋巴细胞减少	2(4%)	0	5(11%)	0	0	0
血小板减少	1(2%)	0	7(15%)	0	0	0

本文提及的部分产品的适应症尚未过得国家药品监督管理局的批准

仅供医疗卫生专业人士参考之用，请勿对外分发或转友

LDH: 乳酸脱氢酶

结论

- 初步研究结果表明，对于伊马替尼一线治疗失败的原发性KIT外显子11突变患者，瑞派替尼可能带来更优的临床获益。与舒尼替尼相比，瑞派替尼良好的安全性和更高的肿瘤缓解率使得手术干预率更高。
- 手术的获益仍有待进一步观察。

The broad-spectrum KIT inhibitor NB003 (Ubavitinib) demonstrates promising activity in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): updated results from a phase 1 study (NCT04936178)

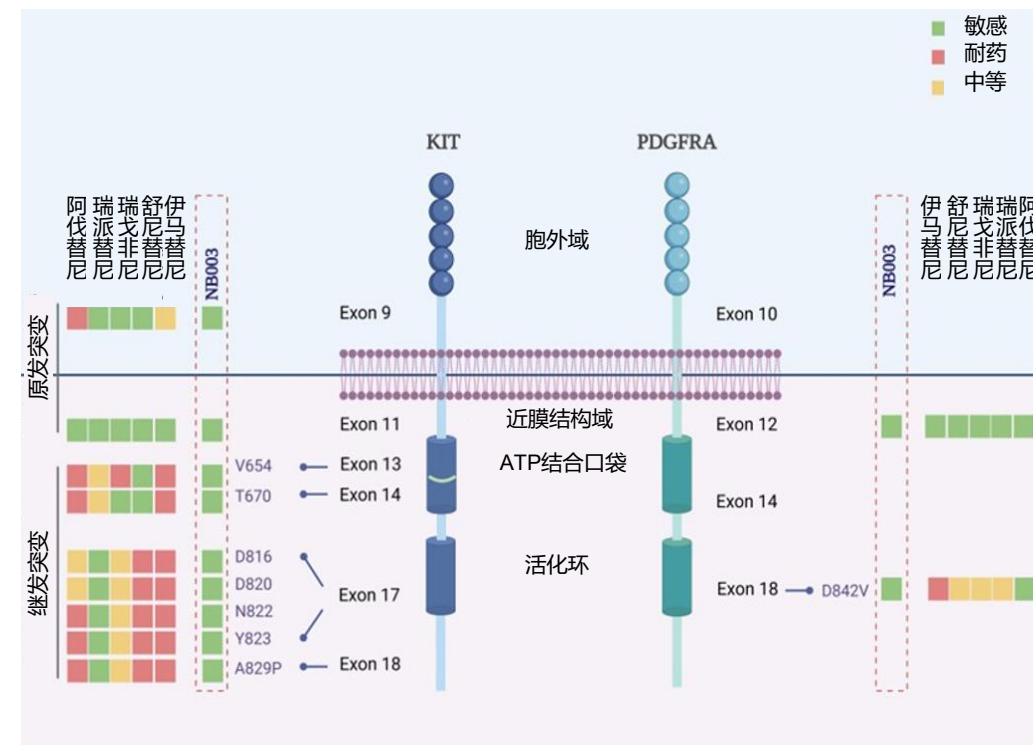
广谱KIT抑制剂NB003 (Ubavitinib) 在晚期胃肠间质瘤 (GIST) 中展现出良好的活性：I 期研究的更新结果 (NCT04936178)

Authors : Ping Chi¹, Jian Li², Suzanne George³, Michael C. Heinrich⁴, Robin Lewis Jones⁵, César Serrano⁶, Min-Hee Ryu⁷, XinhuaZhang⁸, Minggui Pan⁹, Mehdi Brahmi¹⁰, Haibo Qiu¹¹, Neeta Somaiah¹², Jiren Yu¹³, Jun Zhang¹⁴, Jung Yong Hong¹⁵, VictorMoreno¹⁶, Rastilav Bahleda¹⁷, Kang Hu¹⁸, Lijia Zhang¹⁸, Zandong Yang¹⁸

Organization: 1.Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York. 2.Department of Gastrointestinal Oncology, Beijing Cancer Hospital & Institute, Beijing, China. 3.Department of Medical Oncology, Sarcoma Center, Dana-Farber Cancer Institute, Boston. 4.Portland VA Health Care System and OHSU Knight Cancer Institute, Portland. 5.The Royal Marsden NHS Foundation Trust and Institute of Cancer Research, London, United Kingdom. 6.Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain. 7.Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea. 8.Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, China. 9.Sarcoma Program, Division of Oncology, Stanford University School of Medicine, Stanford. 10.Department of Medical Oncology, Léon Bérard Cancer Center, Lyon, France. 11.Department of Gastric Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, China. 12.Department of Sarcoma Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston. 13.Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China. 14.Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China. 15.Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea. 16.START-Madrid-FJD, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain. 17.Gustave Roussy Cancer Campus, Department of Drug Development (DITEP), Villejuif, France. 18.Ningbo Newbay Technology Development Co., Ltd, Shanghai, China

研究背景

- 胃肠间质瘤 (GIST) 是消化道最常见的肉瘤，80%-90%由KIT或血小板衍生生长因子 α (PDGFRA) 的激活突变驱动。
- 已获批的酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs)，如舒尼替尼 (2线)、瑞戈非尼 (3线)、瑞派替尼 (4线)，由于无法靶向广谱耐药的KIT突变，临床获益有限。
- NB003 是新一代小分子抑制剂，可选择性靶向 GIST 中广泛的原发性和继发性耐药KIT突变⁽¹⁾。
- ESMO 2023⁽²⁾和ASCO 2024⁽³⁾公布的数据表明，NB003在晚期GIST患者中具有令人鼓舞的客观缓解率 (ORR) 和疾病控制率 (DCR)。



1. Banks, Erica et al., Sci Transl Med. 2020 Apr 29;12(541):eaaz2481.
2. Chi, Ping et al., Annals of Oncology (2023) 34, S1031.
3. Li, Jian et al., J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 16; abstr 11518)

第1部分 剂量递增

(28天周期)
n=41

至少经伊马替尼治疗失败的
晚期GIST



第2部分 剂量扩展

(28天周期)

队列1 (n=31): ≥5线GIST, 至少经伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼和瑞派替尼治疗失败

队列2a (n=29): 3线GIST, 经伊马替尼和舒尼替尼治疗失败

队列2b (n=29): 4线GIST, 经伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼治疗失败

队列3 (n=28): 2线GIST, 经伊马替尼治疗失败

关键目标

第1部分: 评估安全性/耐受性, 并确定最大耐受剂量 (MTD) 和推荐的2期剂量 (RP2D)

第2部分: 评估安全性/耐受性, 并探索在不同疾病队列中的疗效。

数据截止日期: 2025年03月10日。

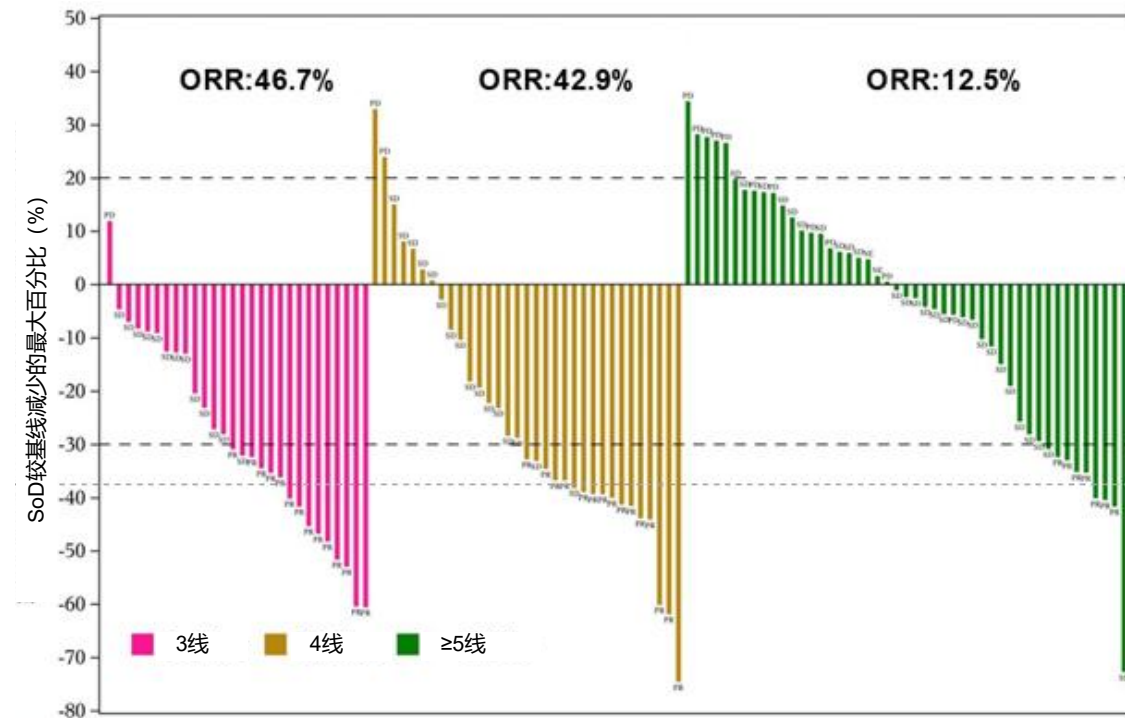
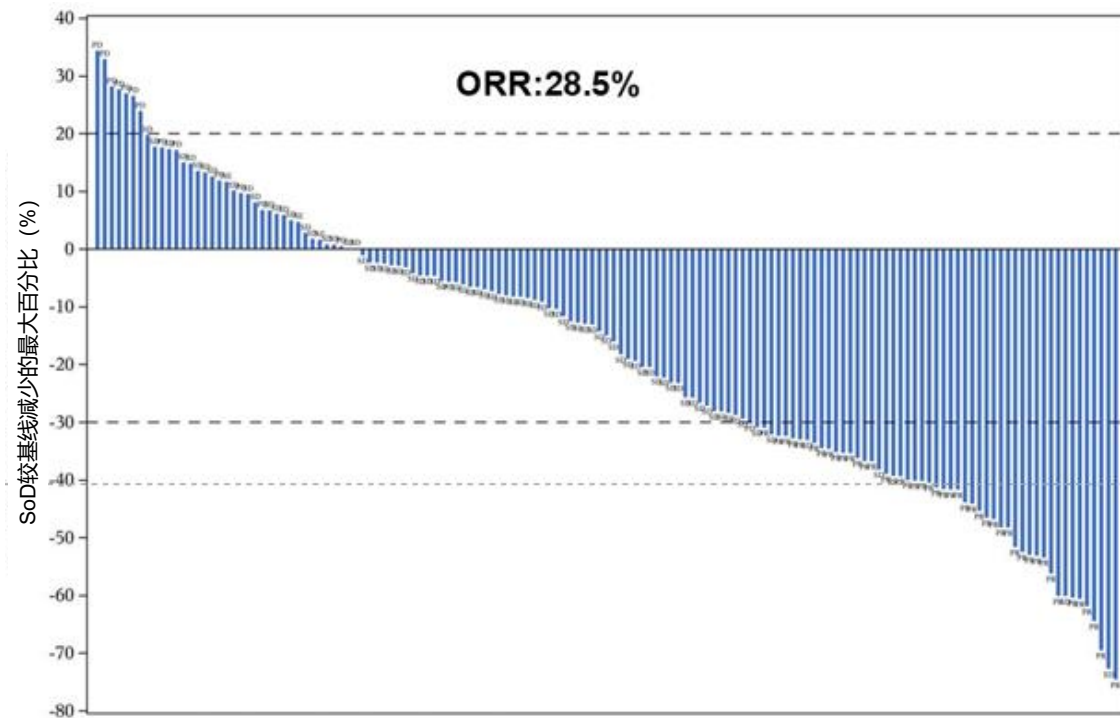
以下数据仅基于纳入剂量递增和剂量扩展队列中携带 KIT 突变的 GIST 患者 (N = 158) 的分析。

基线特征

	3mg (N=1)	6mg (N=1)	12mg (N=3)	15mg (N=20)	20mg (N=112)	30mg (N=14)	35mg (N=4)	40mg (N=3)	总计 (N=158)
中位年龄, 岁	64	61	63	57.5	59	55	55.5	72	58
男性, n (%)	0	1 (100)	3 (100)	13 (65.0)	70 (62.5)	10 (71.4)	4 (100)	0	101 (63.9)
种族, n (%)									
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	0	0	0	0	0	0	0	0	0
亚洲人	0	1 (100)	1 (33.3)	14 (70.0)	78 (69.6)	9 (64.3)	2 (50.0)	1 (33.3)	106 (67.1)
黑人或非裔美国人	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (7.1)	1 (25.0)	0	3 (1.9)
夏威夷原住民或其他太平洋岛民	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白人	1 (100)	0	1 (33.3)	6 (30.0)	30 (26.8)	4 (28.6)	1 (25.0)	2 (66.7)	45 (28.5)
其他	0	0	1 (33.3)	0	3 (2.7)	0	0	0	4 (2.5)
ECOG 评分, n (%)									
0	1 (100)	0	0	12 (60.0)	48 (42.9)	4 (28.6)	1 (25.0)	1 (33.3)	67 (42.4)
1	0	1 (100)	3 (100)	8 (40.0)	64 (57.1)	10 (71.4)	3 (75.0)	2 (66.7)	91 (57.6)
原发突变*									
KIT 外显子 9	0	1 (100)	1 (33.3)	4 (20.0)	17 (15.2)	1 (7.1)	0	2 (66.7)	26 (16.5)
KIT 外显子 11	1 (100)	0	2 (66.7)	16 (80.0)	89 (79.5)	12 (85.7)	4 (100)	1 (33.3)	125 (79.1)
其他	0	0	0	0	6 (5.4)	1 (7.1)	0	0	7 (4.4)
既往 TKI 治疗中位数	5.0	6.0	5.0	1.0	3.0	4.0	4.0	3.0	3.0
治疗线数									
2	0	0	0	14 (70.0)	14 (12.5)	0	0	0	28 (17.7)
3	0	0	0	6 (30.0)	23 (20.5)	0	1 (25.0)	0	30 (19.0)
4	0	0	0	0	31 (27.7)	2 (14.3)	0	2 (66.7)	35 (22.2)
≥5	1 (100)	1 (100)	2 (66.7)	0	39 (34.8)	9 (64.3)	3 (75.0)	1 (33.3)	56 (35.4)
其他#	0	0	1 (33.3)	0	5 (4.5)	3 (21.4)	0	0	9 (5.7)

*原发突变状态基于入组前当地 KIT 基因分子检测。#由于治疗模式未遵循SOC, 无法归类为任何亚组。TKI: 酪氨酸激酶抑制剂。

最佳缓解 (mRECIST)

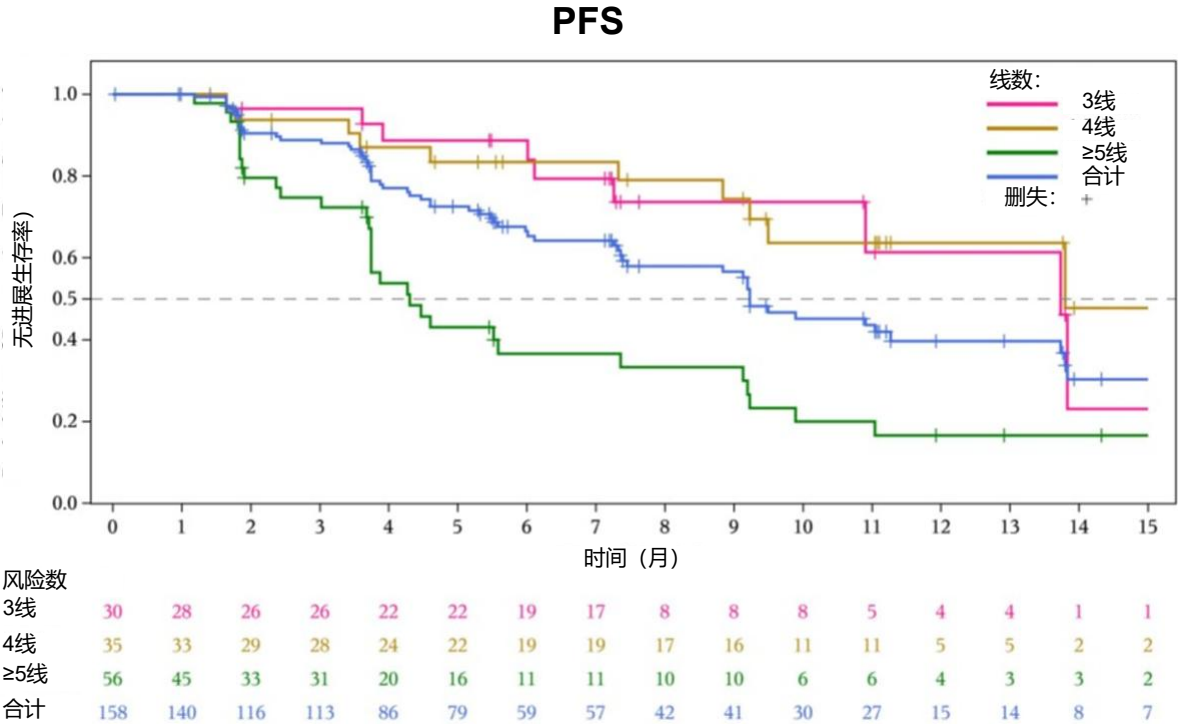


- 74% (117/158) 的患者出现肿瘤退缩, 包括≥5线治疗队列的患者。
- 总体 ORR 为 28.5% (95% CI: 21.6, 36.2), DCR为77.8% (95% CI: 70.6, 84.1), DOR为11.5个月 (95% CI: 7.4, NE)。

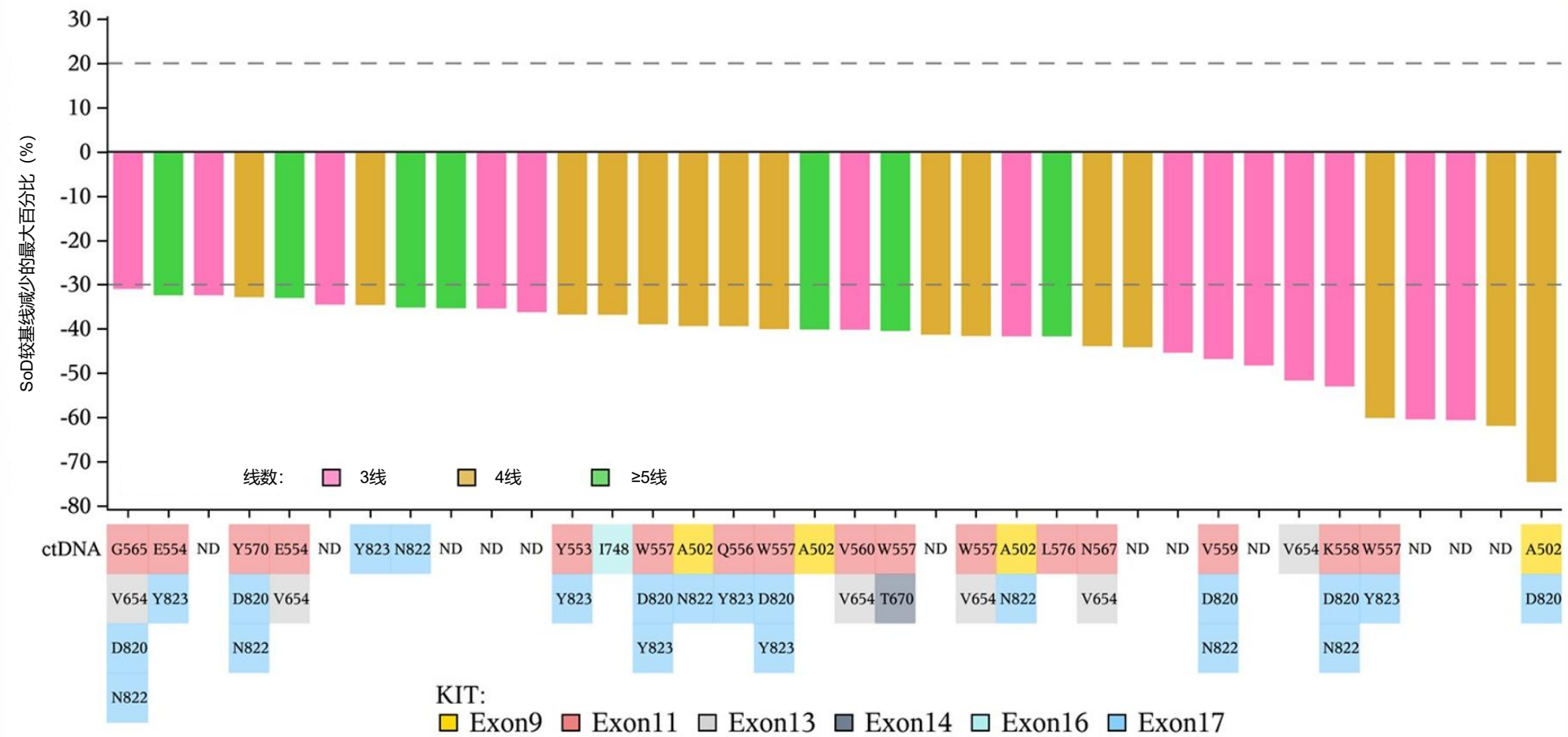
DCR: 疾病控制率 (完全缓解率+部分缓解率+持续≥ 7周的疾病稳定率)。DoR: 缓解持续时间。ORR: 客观缓解率。
NE = 无法评估 (SD未达到≥ 7周的最低持续时间要求)。NA = 不适用 (无基线后肿瘤评估)。

	3线 (N=30)	4线 (N=35)	≥5线 (N=56)	总计 (N=158)
最佳总体缓解, n(%)				
CR	0	0	0	0
PR	14 (46.7)	15 (42.9)	7 (12.5)	45 (28.5)
SD	13 (43.3)	15 (42.9)	26 (46.4)	78 (49.4)
PD	1 (3.3)	2 (5.7)	12 (21.4)	16 (10.1)
NE	0	1 (2.9)	2 (3.6)	4 (2.5)
NA	2 (6.7)	2 (5.7)	9 (16.1)	15 (9.5)
ORR, n(%)	14 (46.7)	15 (42.9)	7 (12.5)	45 (28.5)
(95% CI)	(28.3, 65.7)	(26.3, 60.6)	(5.2, 24.1)	(21.6, 36.2)
DCR, n(%)				
(95% CI)	(73.5, 97.9)	(69.7, 95.2)	(45.0, 71.9)	(70.6, 84.1)
中位DoR, 月				
(95% CI)	(4.3, NE)	(5.4, NE)	(5.6, NE)	(7.4, NE)
中位随访时间, 月				
(95% CI)	(7.1, 10.9)	(5.6, 11.1)	(5.5, 14.3)	(5.7, 10.9)
中位PFS, 月				
(95% CI)	(7.3, NE)	(9.2, NE)	(3.7, 7.4)	(7.4, 13.7)

- 在GIST所有后线治疗（3线-≥5线）中均观察到临床活性
- 在3线和4线治疗中观察到良好的临床疗效。（3L：ORR 46.7%，mPFS 13.7个月；4L：ORR 42.9%，mPFS 13.8个月）

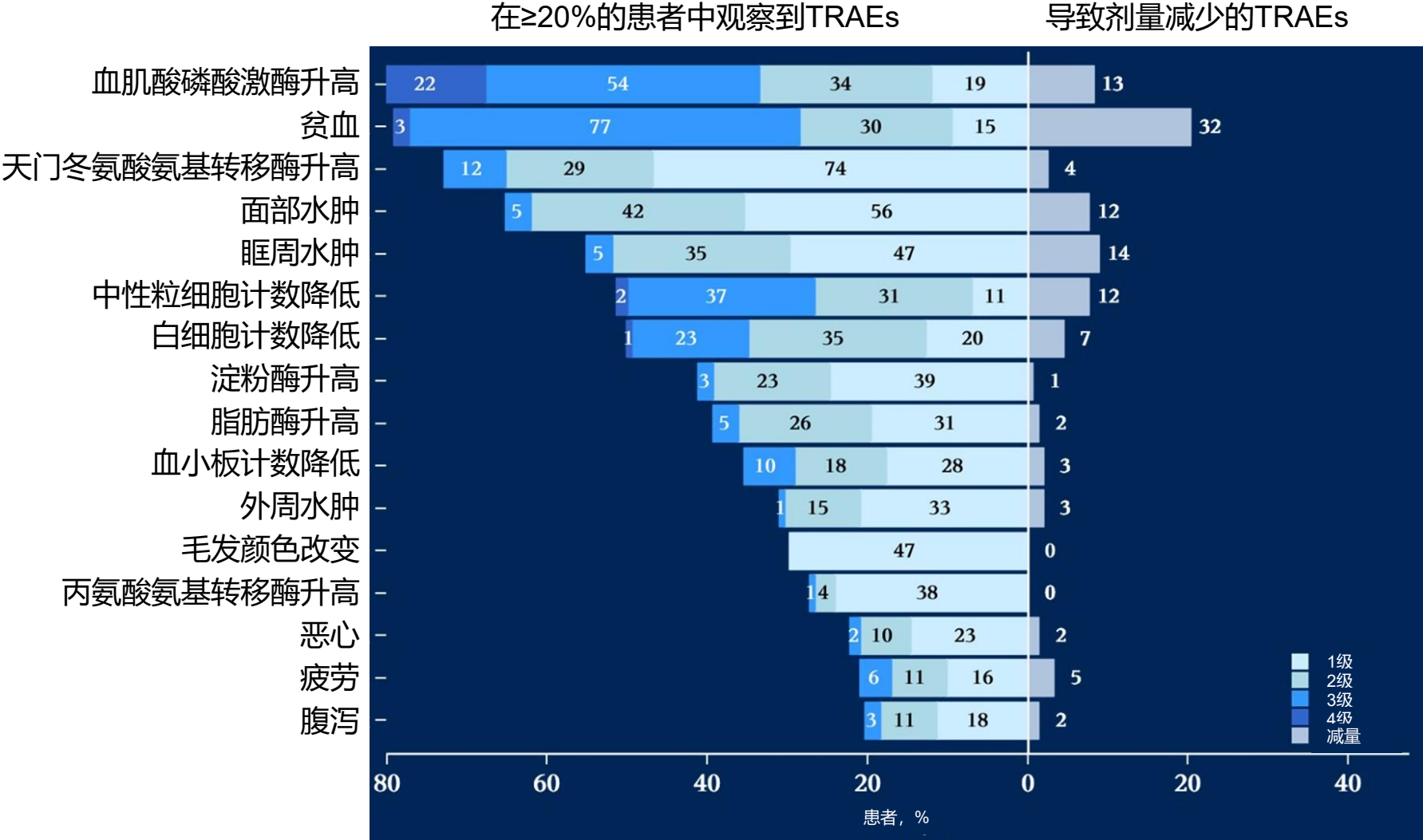


RECIST缓解患者中的KIT突变



➤ 在具有广谱获得性耐药突变的GIST患者中观察到肿瘤缓解，包括 KIT ATP 结合位点（外显子13/14）和活化环（外显子17/18）

ctDNA: 循环肿瘤DNA。ND: 未检出。



TRAE: 治疗相关不良事件。
a中位治疗持续时间为161天 (范围5 - 846天)。

研究结论

- 在KIT突变型GIST中，NB003对广泛的TKI耐药性KIT突变显示出令人鼓舞的抗肿瘤活性，并且在晚期GIST的所有治疗阶段均展现出显著的临床获益。
- NB003在正在进行的 I 期研究中显示出可控的安全性特征。
- 基于总体安全性、疗效和药代动力学数据，确定 II 期推荐剂量为15 mg 每日两次。
- 计划开展NB003对比瑞戈非尼作为晚期GIST三线治疗的全球 III 期随机试验。

胃肠间质瘤的临床与基因组图谱分析

A clinical and genomic landscape analysis of gastrointestinal stromal tumors

Authors: Nadeem Bilani MD¹, Sarah Orlando MD², Farres Obeidin MD³, Akhil Chawla MD⁴, Jeffrey Wayne MD⁴, Ruohui Chen PhD¹, Seth Pollack MD¹ & Pedro Hermida de Viveiros MD¹

Organizations: ¹ Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, USA

² Università Campus Bio-Medico di Roma, Rome, Italy

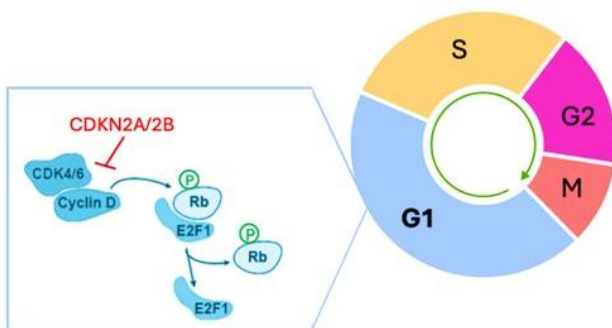
³ Department of Pathology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, USA

⁴ Department of Surgery, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, USA

核心结论要点

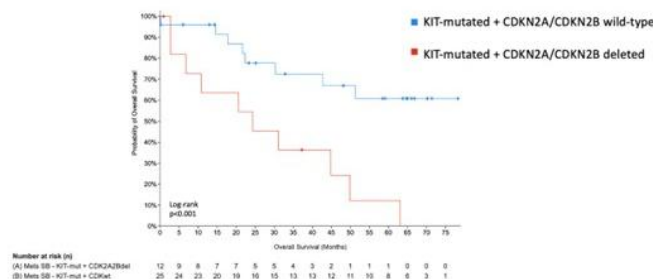
1

在晚期、*KIT* 突变且对伊马替尼耐药的GIST中，抑癌基因 *CDKN2A* 和 *CDKN2B* 的体细胞缺失较为常见



2

在 *KIT* 突变的GIST中，*CDKN2A/2B* 基因缺失预示着更差的总生存率



3

CDKN2A/2B 基因缺失在 *KIT* 野生型GIST中并不常见，*KIT* 野生型GIST主要由 *PDGFRA*、*NF1* 和 *SDHA* 基因突变驱动



研究背景及目的

- 胃肠间质瘤（GIST）是一类具有独特组织发生和生物学行为的恶性间叶肿瘤，与其他肉瘤不同。
- 原发性 *KIT* 或 *PDGFRA* 基因突变是已确立的致癌驱动因素，通过持续激活受体酪氨酸激酶（RTK）发挥作用
- 转移性 GIST 的治疗依赖于 RTK 抑制。
- 继发性 *KIT* 突变是酪氨酸激酶抑制剂（TKIs）耐药机制中最明确的因素。
- 其他共突变尚未作为预后或预测生物标志物被广泛研究。

研究方法

- 查询了开源平台 cBioPortal 以获取 GIST 患者的数据。
- 使用单变量统计方法描述了 GIST 患者的社会人口学和临床病理特征，包括 *KIT*/*PDGFRA* 突变的发生率。评估了原发性 *KIT* 突变和继发性 *KIT* 突变。
- 使用双侧 Fisher 精确检验 (p 值) 和 Benjamini-Hochberg FDR 校正 (q 值) 分析了基因改变的共存性/互斥性，当 $p < 0.05$ 和 $q < 0.05$ 时，认为通路对 (Pathway Pairs) 具有显著性。Log2 比值比 (OR) 用于量化关联强度。
- 通过卡方检验评估了 *KIT* 突变型 (*KIT*-mut) 和 *KIT* 野生型 (*KIT*-wt) 组之间的差异。
- 使用 Kaplan-Meier 模型评估了共突变对总生存期 (OS) 的影响，模型中控制转移状态，并按原发部位进行分层。

研究结果

队列特征

- 分析了 469 例病例
- 队列中 52.5% 为男性, 46.9% 为女性
- 73.3% 的患者为白人, 11.8% 为黑人, 8.6% 为亚洲人

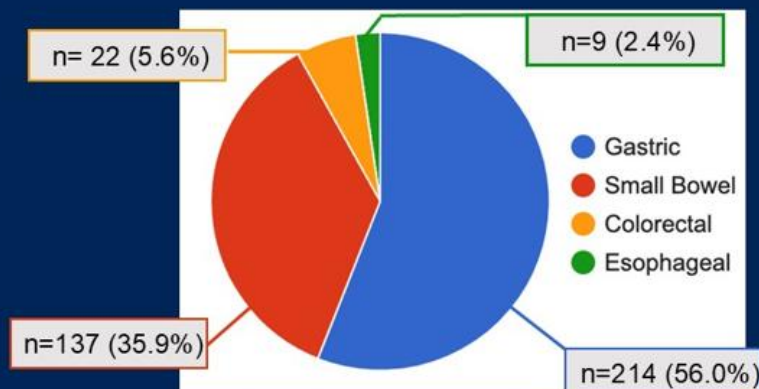


图1: 主要发病部位分布 (n=382)

KIT 突变谱

- 大多数病例存在 KIT 突变 (n=382, 76.6%)

- 最常见外显子包括:
 - 原发驱动: Exon 9 (n=38 cases) → 胞外结构域
 - Exon 11 (n=307 cases) → 近膜域
 - 继发变异: Exon 13 (n=40 cases) → 酪氨酸激酶域
 - Exon 14 (n=6 cases) → 酪氨酸激酶域
 - Exons 17 (n=128 cases) → 活化环

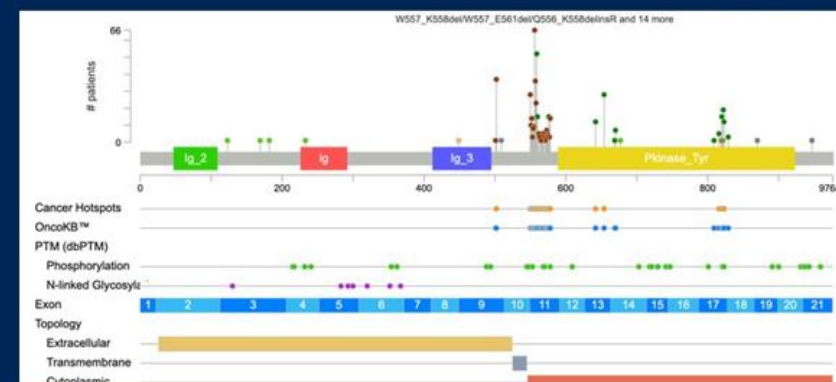


图2: KIT基因突变棒棒糖图

研究结果 – 热图显示213个改变的基因中的显著共存和互斥模式

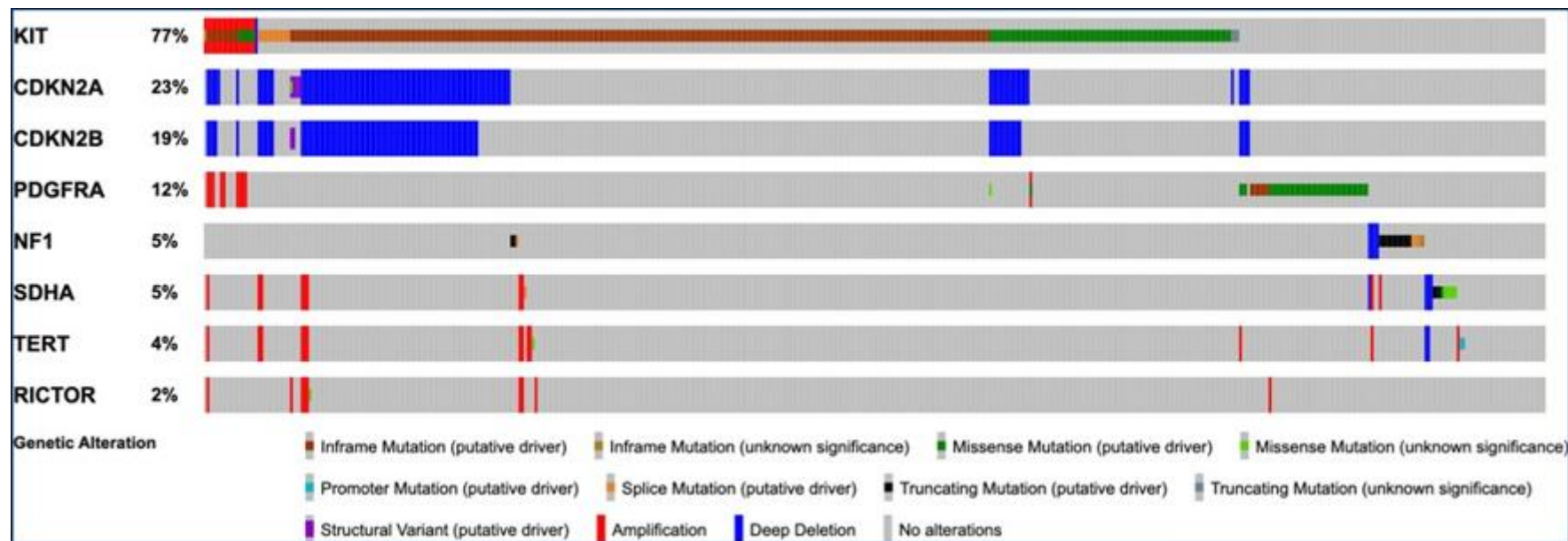


图3: 由 cBioPortal 生成的 OncoPrint 图

- KIT* 突变与 *PDGFRA*、*NF1* ($\log_2 \text{OR} < -3$, $q < 0.001$) 以及 *SDHA* 突变 ($\log_2 \text{OR} = -2.67$, $q = 0.038$) 呈互斥关系; 发生率分别为9.8%、4.0% 和 2.0%
- KIT* 突变与 *CDKN2A* ($\log_2 \text{OR} = 3.04$) 和 *CDKN2B* ($\log_2 \text{OR} = 2.77$) 缺失呈共存关系 ($p < 0.001$, $q < 0.001$)
 - 23.8% 的 *KIT* 突变病例存在 *CDKN2A*和*2B* 缺失
 - CDKN2A/2B* 缺失在 *KIT* 野生型病例中较为罕见 (<5%)
 - 外显子 13/14 或 17/18 的继发性 *KIT* 突变与 *CDKN2A/2B* 缺失相关 ($p < 0.001$)
- PDGFRA/NF1* 突变无显著共存模式
- SDHA* 变异与 *TERT* 和 *RICTOR* 变异相关

研究结果 - 按基因变异对OS进行分层

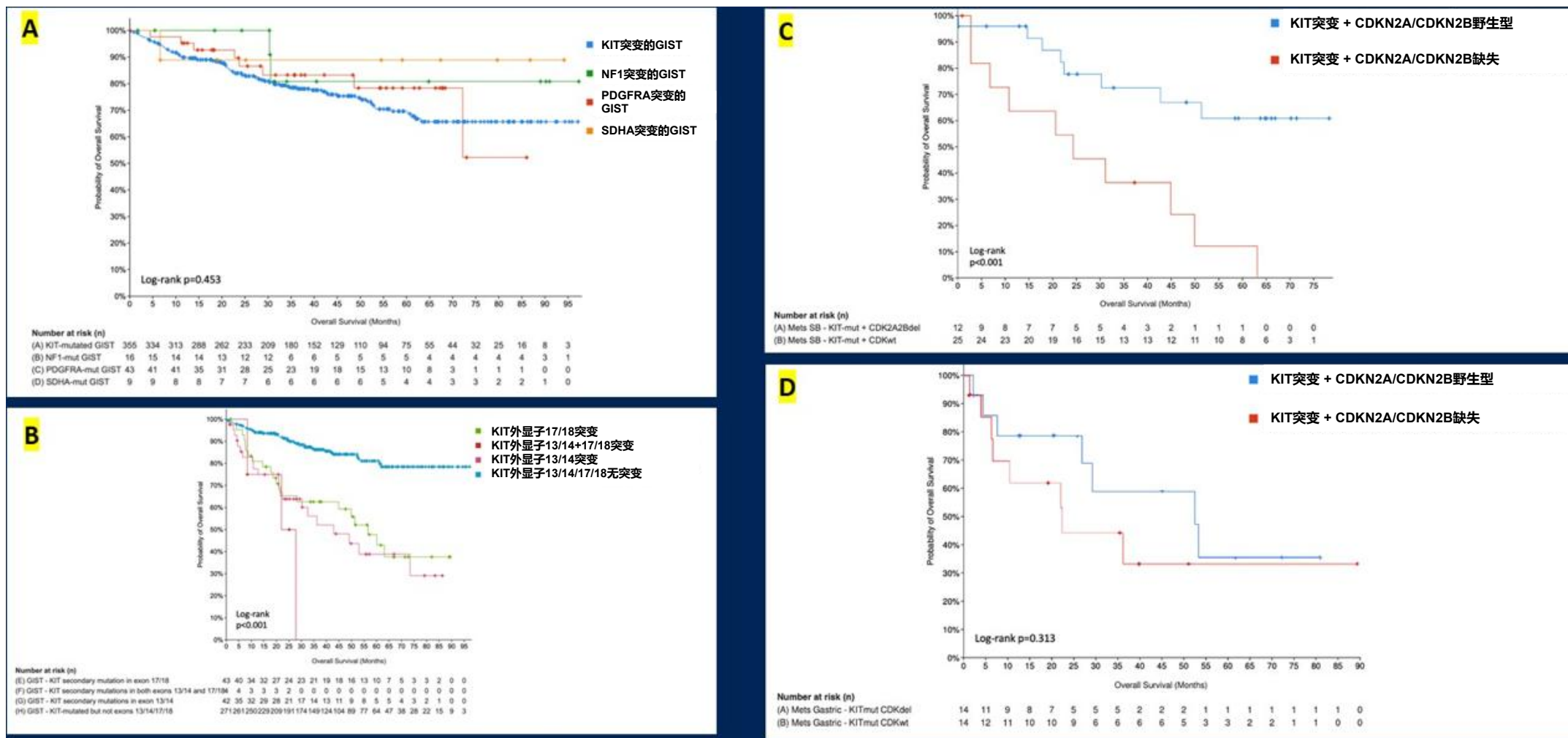


图4: OS的Kaplan-Meier曲线: A) 整个队列; B) KIT 突变亚组; C) 转移性小肠 GISTs; D) 转移性胃 GISTs

总结与未来展望

- *CDKN2A/CDKN2B* 缺失与 *KIT* 突变共存于晚期、伊马替尼耐药的胃肠间质瘤中。
- 它们可能是预示较差总生存期的有价值的临床生物标志物。
- 这些发现表明，作为管理转移性 GIST 的方法，细胞周期依赖性激酶抑制具有治疗潜力。
- 需要更多研究来了解非 *KIT* 突变 GIST 的耐药机制，这类 GIST 被认为主要由 *PDGFRA*、*NF1* 和 *SDHA* 突变驱动的。
- 需要进行前瞻性研究来验证这些发现。

个体化的肿瘤相关循环肿瘤DNA分析在高危局晚期胃肠间质瘤切除术后 复发监测中的应用

Personalized tumor-informed circulating tumor DNA analysis in monitoring recurrence following resection of high-risk locally advanced stage gastrointestinal stromal tumor

Authors: Zhidong Gao¹, Baosen Cheng¹, Shuya Yang¹, Yudi Bao¹, Peng Cui², Chengcheng Li², Fujun Qiu², Guoqiang Wang², Shangli Cai², Xin Wu³, Dongbing Zhao⁴, Zhaodong Xing⁴, Feng

Cao⁵, Wei Zhang⁵, Yingjiang Ye¹;

Organization: 1. Department of Gastrointestinal Surgery, Peking University People's Hospital, Beijing, China; 2. Burning Rock Biotech, Guangzhou, China; 3. Department of General Surgery, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing, China; 4. National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China; 5. Department of General Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing, China

研究背景：

- 胃肠间质瘤（GIST）是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤。
- 尽管根治性切除是局限性GIST的标准治疗方法，但高危GIST的5年复发率仍超过50%。
- 目前尚不清楚通过循环肿瘤DNA（ctDNA）检测术后微小残留病灶（MRD）是否可以有效预测局晚期高危GIST的复发。

研究方法：

- 前瞻性纳入自2022年3月18日至2024年12月30日接受R0手术并随后接受辅助治疗的共44名高危GIST患者。
- 收集手术组织样本，并在术前、术后1个月（基准时间点）以及术后每3个月采集血液样本。
- 通过对手术组织进行全外显子组测序，识别出肿瘤来源的变异。从中筛选出最多50个等位基因变异频率（VAF） $\geq 3.0\%$ 的高优先级变异，用于个体化panel的设计，并据此评估MRD状态。研究概览见图1。所选变异为患者特异性突变。

研究设计

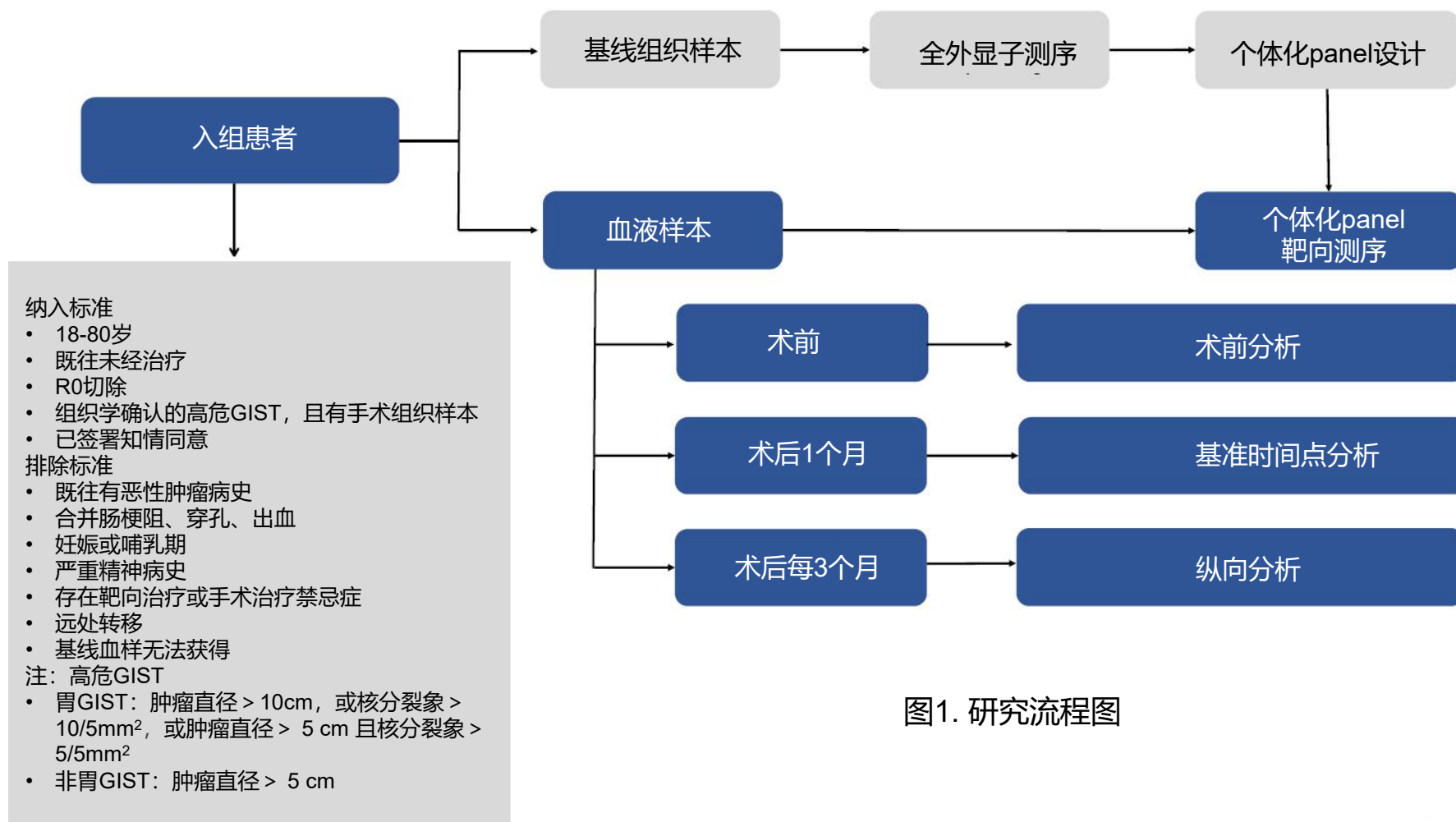
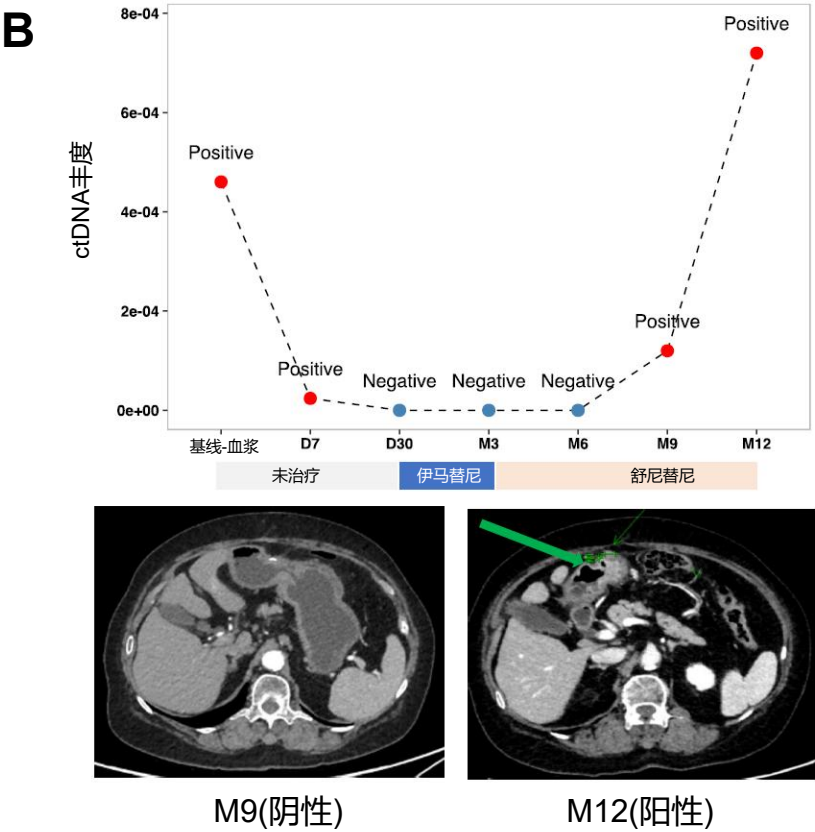
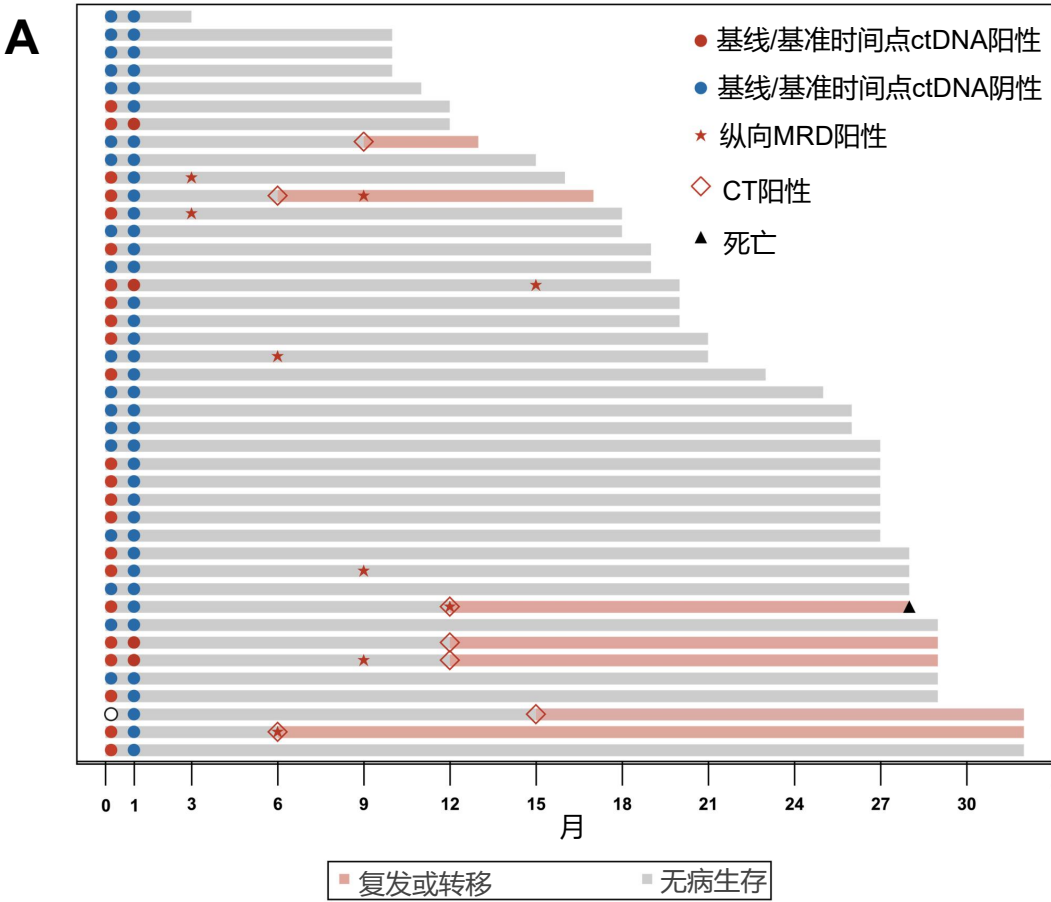


图1. 研究流程图

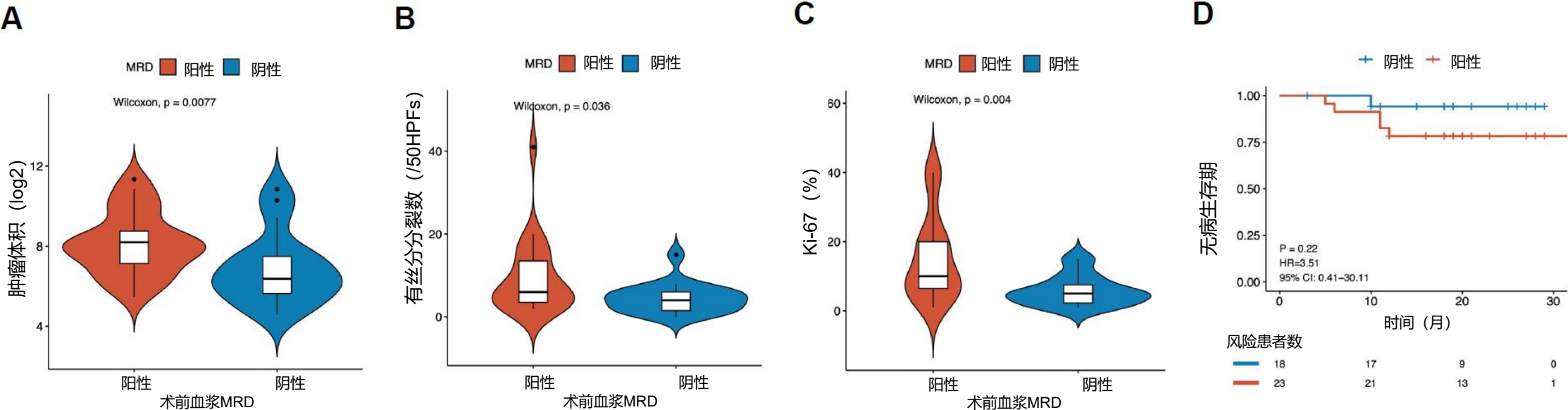
- 42名患者提供了基线和术后1个月（基准时间点）血样，其中7人经影像学确认为复发（图A）。
- 一名71岁的患者在术后第9个月其MRD动态监测结果转为阳性，较影像学复发提前了3个月（图B）



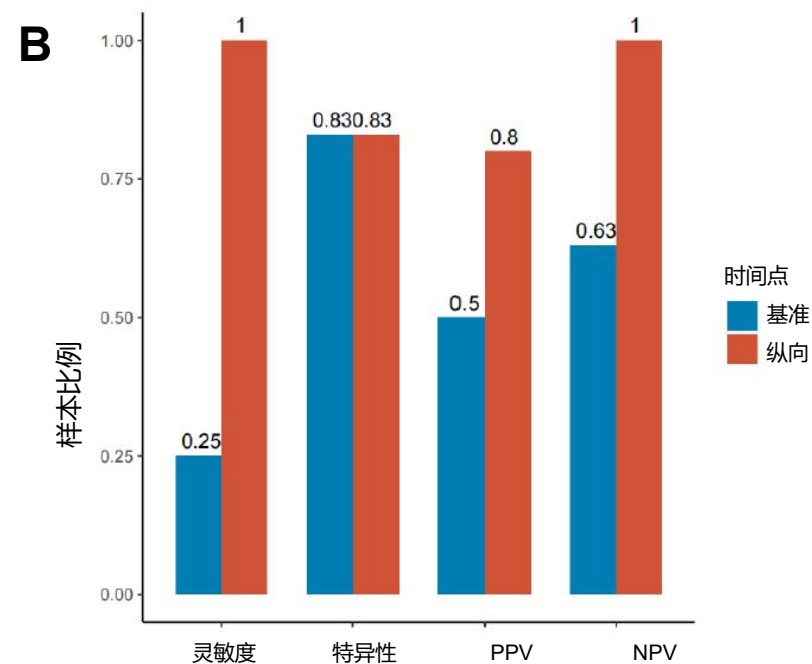
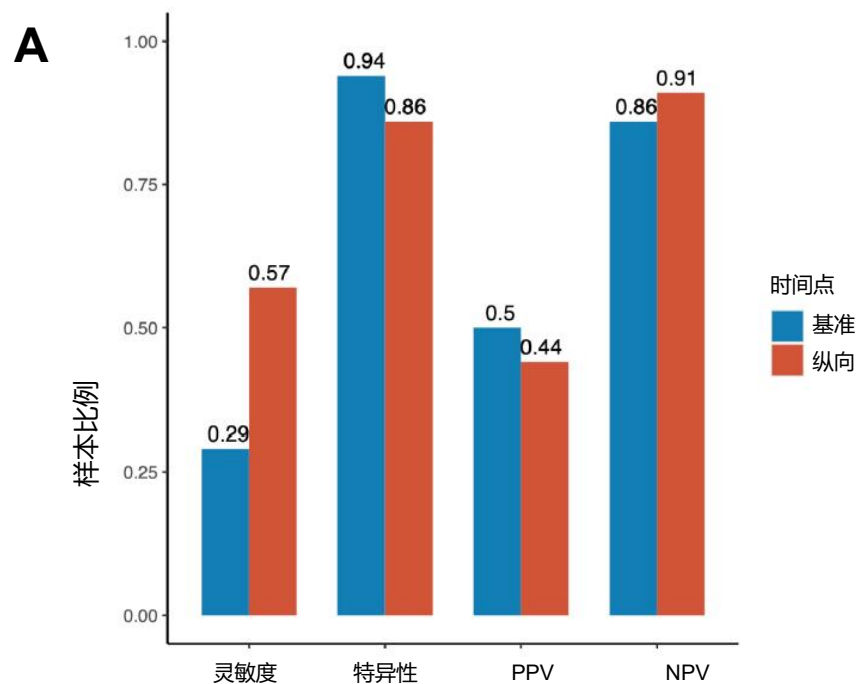
基线ctDNA 阳性相关因素

在术前血浆样本中，ctDNA 检出率为 56.1% (23/41) 。

- 基线时 ctDNA 阳性率与肿瘤体积、有丝分裂数和 Ki-67 表达水平相关 ($p < 0.05$) 。
- 基线 ctDNA 阳性与无病生存期 (DFS) 之间未发现显著相关性 ($p=0.22$) 。

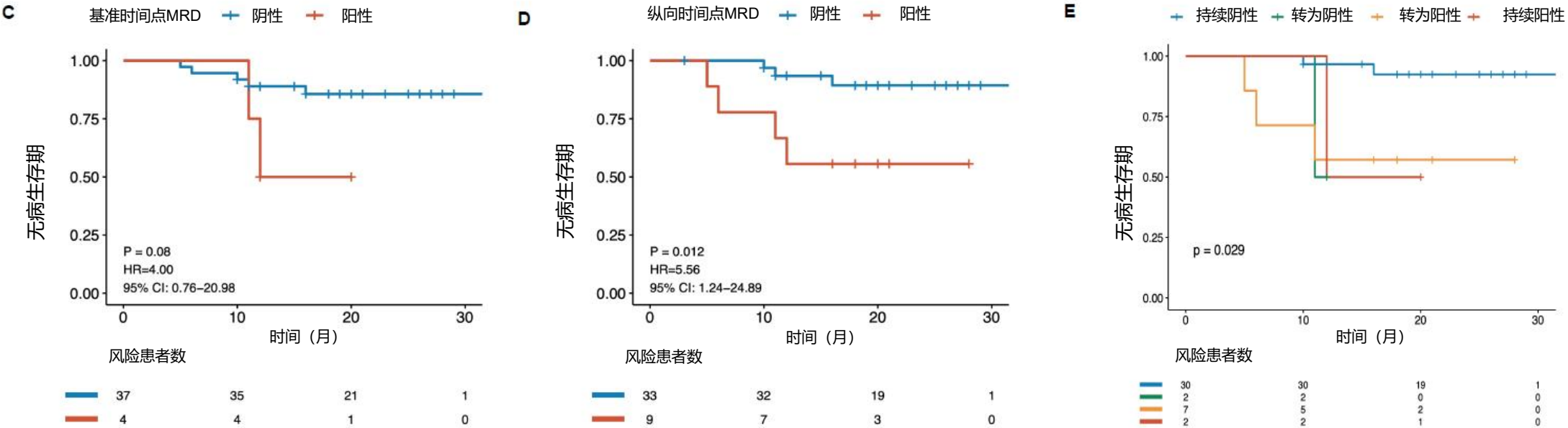


- 在预测复发方面，基准时间点的 ctDNA 状态与纵向 ctDNA 状态相比，具有相似的特异性、阳性预测值（PPV）和阴性预测值（NPV）（图A）。
- 在接受不规则辅助治疗的患者中，纵向 ctDNA 状态在预测复发方面达到了 100% 的灵敏度和 100% 的阴性预测值（图B）。



ctDNA 状态与DFS相关性

- 手术后 1 个月内的基准时间点分析显示，有 4 名患者 (4/41, 9.8%) ctDNA 呈阳性。基准时间点微小残留病灶 (MRD) 阳性的患者，其无病生存期 (DFS) 较 MRD 阴性者略差 ($p = 0.08$) (图C)。
- 纵向 MRD 阳性与较差的 DFS 显著相关 ($p = 0.012$)，即使在多变量 Cox 回归分析中调整了性别、年龄、TNM 分期和是否接受辅助治疗后，该相关性仍然显著 ($p = 0.03$) (图D)。
- 此外，在从基准时间点到纵向监测期间，30 名持续 MRD 阴性的患者，其生存率显著优于其他患者 ($p = 0.029$) (图E)。



- 本研究表明，个体化、基于肿瘤信息的 ctDNA 检测在高风险局部晚期胃肠间质瘤患者中具有预测复发的潜力，尤其适用于接受不规则辅助治疗的患者。
- 目前临床入组仍在进行中