

2026 ASCO胃肠间质瘤诊疗进展精萃

赵岩 教授
辽宁省肿瘤医院

2026年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 胃肠间质瘤诊疗进展精萃



会议时间：2026年5月29日-6月2日



会议地点：美国芝加哥

GIST辅助/新辅助治疗新进展

✓ 辅助治疗

[辅助治疗在高危GIST中的获益：一项针对 2,166 例患者的大规模真实世界分析\(DEEPSARC研究\)](#)

✓ 新辅助治疗

[原研与仿制伊马替尼用于KIT 11外显子突变GIST新辅助治疗的肿瘤学等效性：一项国际真实世界队列研究](#)

晚期GIST治疗新进展

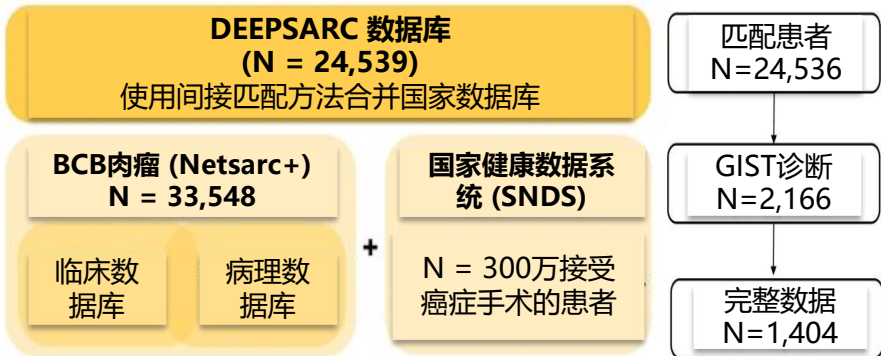
- [Velzatinib\(IDRX-42\)作为晚期胃肠间质瘤 \(GIST\) 的一线或二线治疗：基于KIT突变状态的亚组分析—StrateGIST 1研究1/1b期结果](#)
- [基于治疗线数和ctDNA反应评估 velzatinib\(IDRX-42\)在晚期/转移性 GIST 患者中的疗效：来自1/1b期StrateGIST 1试验的结果](#)
- [正在进行的临床试验\(StrateGIST 3\)：velzatinib\(IDRX-42\)对比舒尼替尼用于伊马替尼经治的晚期胃肠间质瘤患者的一项随机、III期研究](#)
- [Bezuclastinib+舒尼替尼 vs 舒尼替尼单药治疗晚期胃肠间质瘤\(GIST\)的III期PEAK研究的主要结果](#)
- [Ziftomenib联合伊马替尼用于伊马替尼治疗失败的晚期胃肠间质瘤患者的安全性、药代动力学及抗肿瘤活性的1a/1b期研究](#)
- [瑞派替尼用于伊马替尼治疗失败后潜在可切除晚期GIST患者的术前治疗：一项前瞻性、多中心研究的最终分析](#)
- [瑞派替尼标准剂量联合舒尼替尼对比瑞派替尼加量治疗既往接受过四线标准治疗的晚期GIST：一项多中心队列研究的初步结果](#)

辅助治疗在高危GIST中的获益：一项针对2,166例患者的大规模真实世界分析 (DEEPSARC 研究)



研究设计

DEEPSARC项目 (CNIL授权号: 920271V1)



主要终点：1年、3年和5年的总生存期 (OS)

OS建模：

- 调整混杂因素的多变量分析：年龄、性别、合并症指数、社会剥夺程度、肿瘤大小
- 基于治疗逆概率加权 (IPTW) 的倾向得分

敏感性分析：

- 工具变量 (IV)
- 亚组分析：按性别、年龄、诊断年份、肿瘤大小、有丝分裂分级、风险分类 (Miettinen分类, Joensuu分类) 进行分层

研究结果

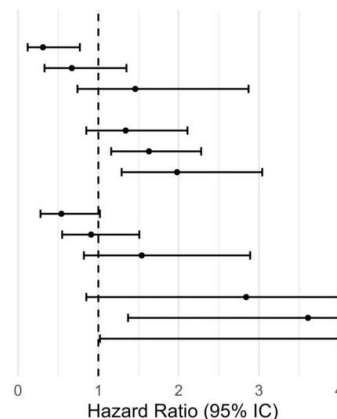
主要终点 - 采用IPTW模型的OS (N=1404)

| 辅助治疗 | P值 | 风险比 (HR) | 95% 置信区间 |
|------|-------|----------|-------------|
| 是 | 0.038 | | |
| 1年 | | 0.91 | 0.58 - 1.43 |
| 3年 | | 1.21 | 0.86 - 1.70 |
| 5年 | | 1.62 | 1.06 - 2.46 |

敏感性分析-辅助治疗的获益情况 (针对以下人群)：

- 仅限高危患者 - Miettinen分类 (P=0.002) 和Joensuu分类 (P=0.049)
- 有丝分裂指数>5的亚组 (P=0.028) (分类组成部分)

| 分类 | N | HR (95% CI) |
|--------------|------|-------------------------|
| Miettinen 高危 | 236 | 1y 0.31 (0.12 to 0.77) |
| | | 3y 0.67 (0.33 to 1.35) |
| | | 5y 1.46 (0.74 to 2.87) |
| 其他 | 1168 | 1y 1.34 (0.85 to 2.11) |
| | | 3y 1.63 (1.16 to 2.28) |
| | | 5y 1.98 (1.29 to 3.04) |
| Joensuu 高危 | 312 | 1y 0.54 (0.28 to 1.02) |
| | | 3y 0.91 (0.55 to 1.51) |
| | | 5y 1.54 (0.82 to 2.89) |
| 其他 | 272 | 1y 2.84 (0.85 to 9.51) |
| | | 3y 3.61 (1.37 to 9.47) |
| | | 5y 4.58 (1.02 to 20.49) |



高危GIST患者接受辅助治疗的比未接受治疗具有更好的生存结局

■ 讨论

与RCT结果的比较

- 结果与RCT发现一致：在总体人群中，OS无获益，
- 高危患者的差异：特别是在1年OS率方面显示出获益

研究的优势

- 基于真实世界数据的最大规模GIST队列
- 稳健的调整方法（IPTW, VI）

注意事项

- 数据库并非为研究目的而设计
- 暴露因素是不受控的，尽管采用了上述方法，**残留偏倚的风险仍然存在**

■ 结论

- 接受辅助治疗的高危GIST患者比未接受治疗的**具有更好的生存结局，而其他风险组无获益**
- Miettinen和Joensuu分类法在临床上似乎有助于识别这些患者

原研 vs 仿制伊马替尼用于KIT 11外显子突变GIST新辅助治疗的肿瘤学等效性： 一项国际真实世界队列研究



研究背景

- 伊马替尼被广泛用于治疗KIT 11外显子突变的GIST。
- 然而，仿制伊马替尼与原研伊马替尼（诺华）的相对疗效尚不明确。
- 这种潜在差异可能对患者可及性、肿瘤治疗以及癌症照护的经济成本产生影响。

研究方法

回顾性双中心队列研究

- 美国加州大学圣地亚哥分校
- 意大利国家肿瘤研究所



纳入131例接受伊马替尼新辅助治疗后行手术切除的局晚期KIT 11外显子突变GIST成年患者

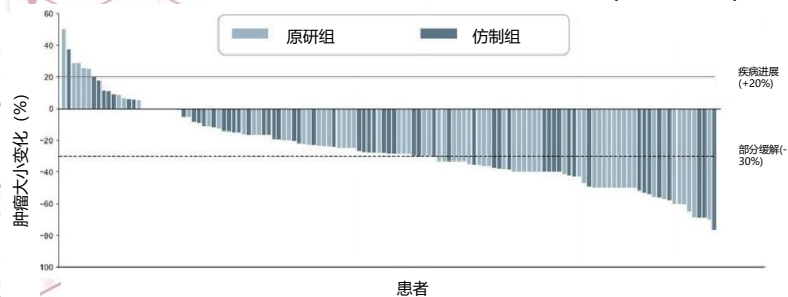
- 原研伊马替尼组：71例
- 仿制伊马替尼组：60例

主要终点：肿瘤退缩率

次要终点：OS、RFS、肿瘤活性细胞比例、坏死率、核分裂象指数

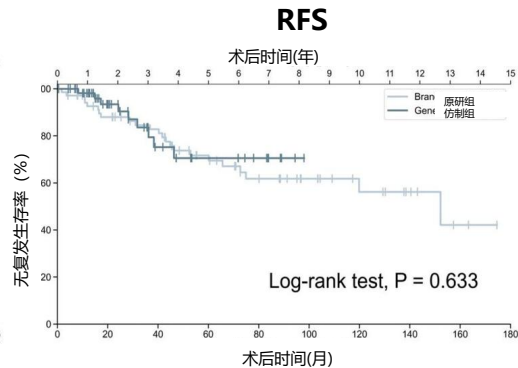
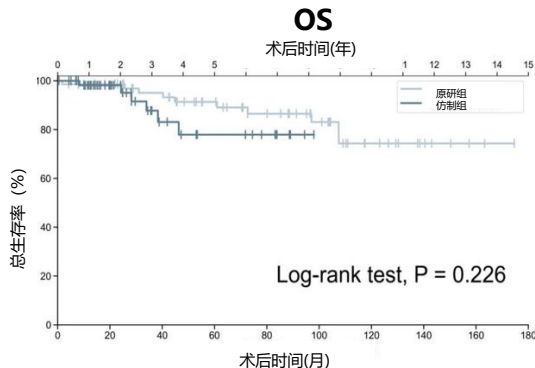
肿瘤退缩率

- 肿瘤退缩 $\geq 30\%$ 比例：
原研组 54% vs 仿制组 37% ($P=0.08$)
- 中位肿瘤退缩率：
原研组 - 33.3% vs 仿制组 - 25.5% ($P=0.105$)



生存分析

- 5年OS率：87.2%，不同制剂无差异 ($P=0.226$)
- 5年RFS率：71.6%，不同制剂无差异 ($P=0.633$)



多因素分析未发现伊马替尼制剂类型与肿瘤疗效响应独立相关

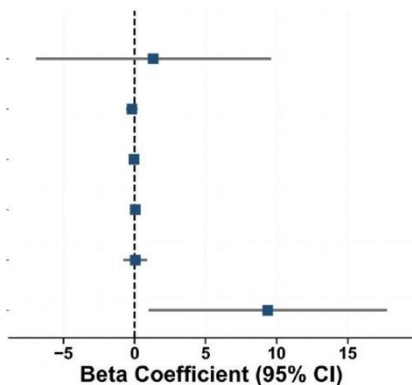
病理分析

- 中位肿瘤活性细胞比例：
原研组 15% vs 仿制组 5% (P=0.046)
- 坏死率 (P=0.382) 与核分裂象指数 (P=0.535) 两组均相似

多因素分析

| 因素 | Beta (95% CI) | P 值 |
|-------------|------------------------|-------|
| 制剂 (仿制) | 1.32 (-6.86~9.51) | 0.749 |
| 年龄 (岁) | -0.18 (-0.49~0.13) | 0.246 |
| 治疗时长 (天) | -0.027 (-0.049~-0.006) | 0.014 |
| 剂量 (mg) | 0.05 (-0.03~0.13) | 0.188 |
| 基线肿瘤大小 (cm) | 0.05 (-0.68~0.79) | 0.885 |
| 性别 (女性) | 9.38 (1.09~17.66) | 0.027 |

肿瘤退缩率的多因素分析



- 女性 (P=0.027) 及治疗持续时间更长 (P=0.014) 与肿瘤退缩率更大相关
- 伊马替尼制剂类型与肿瘤缓解无独立相关性

总结与结论

- 仿制伊马替尼在肿瘤退缩率、OS、RFS方面与原研伊马替尼效果相似；
- 两组坏死率与核分裂象指数相似，仅肿瘤活性细胞比例存在差异；
- 多因素分析未发现伊马替尼制剂类型与肿瘤疗效响应独立相关；
- 这些结果支持仿制伊马替尼可作为伊马替尼新辅助治疗中临床有效且经济可持续的选择。

2026年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 胃肠间质瘤诊疗进展精萃



会议时间：2026年5月29日-6月2日



会议地点：美国芝加哥

GIST辅助/新辅助治疗新进展

✓ 辅助治疗

[辅助治疗在高危GIST中的获益：一项针对 2,166 例患者的大规模真实世界分析\(DEEPSARC研究\)](#)

✓ 新辅助治疗

[原研与仿制伊马替尼用于KIT 11外显子突变GIST新辅助治疗的肿瘤学等效性：一项国际真实世界队列研究](#)

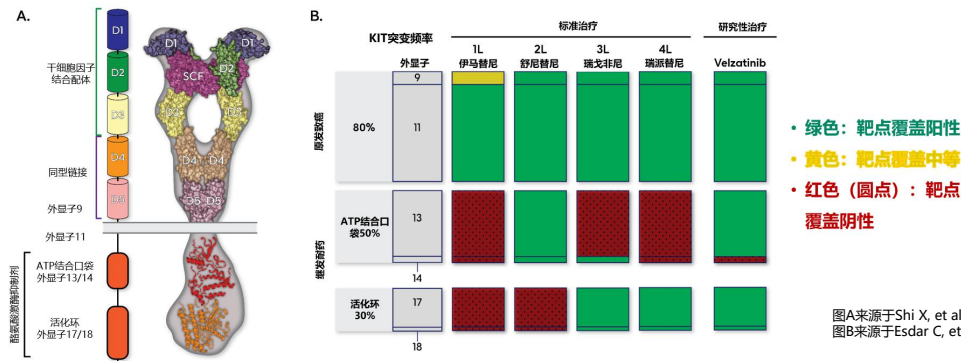
晚期GIST治疗新进展

- [Velzatinib\(IDRX-42\)作为晚期胃肠间质瘤 \(GIST\) 的一线或二线治疗：基于KIT突变状态的亚组分析—StrateGIST 1研究1/1b期结果](#)
- [基于治疗线数和ctDNA反应评估 velzatinib\(IDRX-42\)在晚期/转移性 GIST 患者中的疗效：来自1/1b期StrateGIST 1试验的结果](#)
- [正在进行的临床试验\(StrateGIST 3\)：velzatinib\(IDRX-42\)对比舒尼替尼用于伊马替尼经治的晚期胃肠间质瘤患者的一项随机、III期研究](#)
- [Bezuclastinib+舒尼替尼 vs 舒尼替尼单药治疗晚期胃肠间质瘤\(GIST\)的III期PEAK研究的主要结果](#)
- [Ziftomenib联合伊马替尼用于伊马替尼治疗失败的晚期胃肠间质瘤患者的安全性、药代动力学及抗肿瘤活性的1a/1b期研究](#)
- [瑞派替尼用于伊马替尼治疗失败后潜在可切除晚期GIST患者的术前治疗：一项前瞻性、多中心研究的最终分析](#)
- [瑞派替尼标准剂量联合舒尼替尼对比瑞派替尼加量治疗既往接受过四线标准治疗的晚期GIST：一项多中心队列研究的初步结果](#)

Velzatinib (IDRX-42) 作为晚期GIST的一线或二线治疗: 基于KIT突变状态的亚组分析—StrateGIST 1 研究 1/1b 期结果



- Velzatinib是一种新型高选择性KIT抑制剂，可靶向GIST中广谱的KIT突变



图A来源于Shi X, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Aug 16;113(33):E4784-93.;
图B来源于Esdar C, et al. Mol Cancer Ther. 2025 Jul 2;24(7):1040-1053.

关键入选标准

- 成年患者
- 转移性和/或不可切除的GIST
- KIT或PDGFRA突变^a
- 根据mRECIST v1.1标准评估，存在至少1个可测量病灶

第一阶段：剂量递增（3+3设计）^b

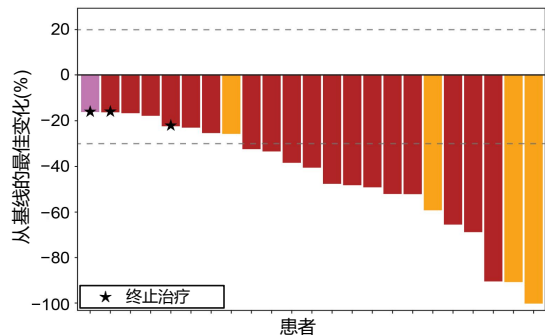


- 共有23名1L患者和48名2L患者纳入疗效分析评估。

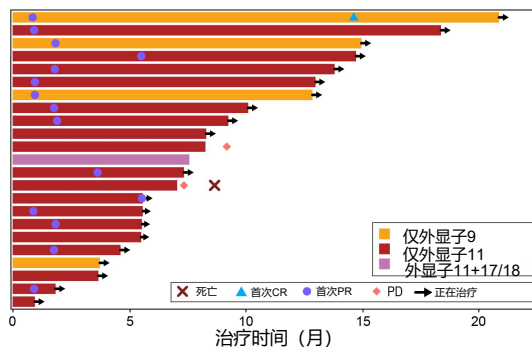
| GIST患者特征与KIT基因突变情况 | 1L患者 (n=24) | 2L患者 (n=49) |
|---------------------------------|-------------|-------------|
| 中位年龄, 岁 | 66 | 63 |
| 男性, 例数 (%) | 12 (50) | 25 (51) |
| 确诊不可切除/转移性GIST的中位时间 (月) | 1.5 | 24.1 |
| <i>KIT</i> 突变状态, <i>n</i> (%) | | |
| 仅Exon 9 | 4 (17) | 8 (17) |
| 仅Exon 11 | 19 (79) | 17 (35) |
| Exon 11 + ATP结合口袋 (exons 13/14) | 0 | 14 (29) |
| Exon 11 + 活化环 (exons 17/18) | 1 (4) | 3 (6) |
| 其他 (包括≥2个耐药突变) | 0 | 6 (12) |

Velzatinib在一线或二线治疗中展现出良好的临床活性

根据mRECIST评估的肿瘤靶病灶最佳变化(1L)

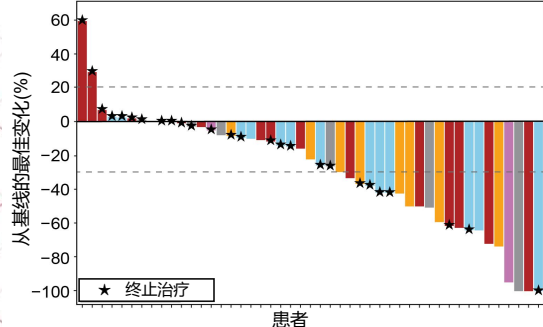


治疗持续时间与疗效反应 (1L)

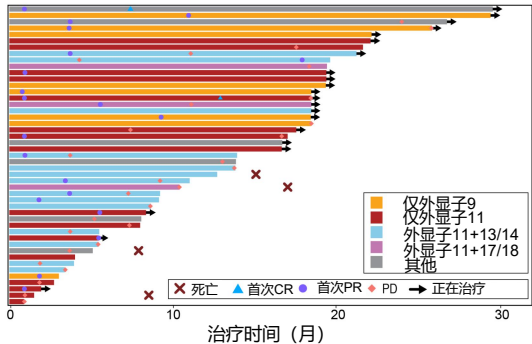


- 未确认的客观缓解率为65% (95%CI: 42.7~83.6); 确认的客观缓解率为61% (95%置信区间: 38.5~80.3); 所有1L患者肿瘤体积均出现缩小。
- 中位mTTR (最小值, 最大值) 为1.8 (1, 13) 个月, 截至数据截止时间, 83%的患者仍在继续治疗

根据mRECIST评估的肿瘤靶病灶最佳变化(2L)^a



治疗持续时间与疗效反应(2L)^a



- 未确认的客观缓解率为40% (95% CI: 25.8, 54.7); 确认的客观缓解率为38% (95% CI: 24.0, 52.6)
- 中位mTTR (最小值, 最大值) 为2.6 (1, 11) 个月, 截至数据截止时间, 45%的患者仍在接受治疗。

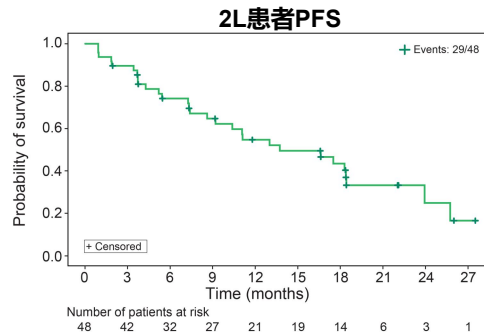
数据报告来源于疗效分析人群。a其他类别包括≥2个耐药突变。

2L, 二线; CR, 完全缓解; mRECIST, 改良实体瘤疗效评价标准; mTTR, 中位至缓解时间; ORR, 总缓解率; PD, 疾病进展; PFS, 无进展生存期; PR, 部分缓解。

Velzatinib在一线和二线治疗中针对不同KIT突变均展现出良好的临床活性

| | 2L KIT突变 | | | | | | |
|-------------------|--------------|--------------|----------------|-----------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------|
| | 1L 总计 (n=23) | 2L 总计 (n=48) | 仅 Exon 9 (n=8) | 仅 Exon11 (n=16) | Exon11+ ATP结合口袋突变 (13/14) (n=14) | Exon11 + 活化环突变 (17/18) (n=3) | 其他 (包括≥2个突变) (n=6) |
| BOR, n (%) | | | | | | | |
| CR | 1 (4) | 2 (4) | 0 | 1 (6) | 0 | 0 | 1(17) |
| PR | 14 (61) | 17 (35) | 5 (62) | 5 (31) | 5 (36) | 1 (33) | 1 (17) |
| SD | 7 (30) | 24 (50) | 3 (38) | 7(44) | 8 (57) | 2 (67) | 4 (67) |
| PD | 0 | 5 (10) | 0 | 3 (19) | 1 (7) | 0 | 0 |
| NE | 1 (4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ORR, n (%) | 15 (65) | 19 (40) | 5 (62) | 6 (38) | 5 (36) | 1 (33) | 2 (33) |
| (95% CI) | (42.7, 83.6) | (25.8, 54.7) | (24.5, 91.5) | (15.2, 64.6) | (12.8, 64.9) | (0.8, 90.6) | (4.3, 77.7) |

2L mPFS:
13.7 (95%CI: 8.6, 18.4)



- 目前一线治疗的PFS数据尚不成熟
- 中位DOR:
 - 1L: 未达到
 - 2L: 17.5 (95% CI: 5.6, 22.1) 个月

- 数据截止时，随访仍在进行中。
- 中位随访时间为二线治疗组18.4个月 (95% CI: 16.6-22.1) ，一线治疗组7.4个月 (95% CI: 5.6-12.9)

来自疗效分析人群的数据报告基于未经确认的应答；由于四舍五入，数字总和可能不等于100%。

ATP, 三磷酸腺苷; BOR, 最佳总体疗效; CR, 完全缓解; DOR, 缓解持续时间; NE, 不可评估; PR, 部分缓解; PD, 疾病进展; SD, 疾病稳定。

Velzatinib展现出良好的安全性

➢ Velzatinib的安全性良好，最常见的TEAEs（发生率≥20%的患者）严重程度为 < 3级^a

| | 1L和2L患者 (N=73) n, (%) |
|-----------------------|--------------------------|
| 治疗期出现的不良事件(TEAE) | 72 (99) |
| 3级及以上TEAE | 46 (63) |
| 严重TEAE ^a | 18 (25) |
| Velzatinib相关TEAE | 69 (95) |
| Velzatinib相关≥3级TEAE | 24 (33) |
| Velzatinib相关严重TEAE | 4 (5) |
| 导致Velzatinib停药的TEAE | 4 (5) |
| 导致Velzatinib治疗中断的TEAE | 40 (55) |
| 导致Velzatinib剂量减少的TEAE | 15 (21) |

| | 一线和二线患者 (N=73) | |
|-----------------------|----------------|---------|
| | 任意等级 | ≥3级 |
| 腹泻 | 59 (81) | 3 (4) |
| 恶心 | 41 (56) | 2 (3) |
| 味觉障碍 | 30 (41) | 0 |
| 中性粒细胞减少症 ^b | 30 (41) | 17 (23) |
| 疲劳 | 29 (40) | 1 (1) |
| 胃食管反流病 | 26 (36) | 0 |
| 贫血 | 22 (30) | 9 (12) |
| 食欲减退 | 19 (26) | 0 |
| 腹痛 ^c | 21 (29) | 5 (7) |
| 呕吐 | 19 (26) | 4 (5) |
| 体重下降 | 16 (22) | 1 (1) |
| 白细胞计数下降 | 16 (22) | 4 (5) |
| 便秘 | 17 (23) | 1 (1) |

^a严重不良事件是指威胁生命或导致/需要医疗干预以避免住院、严重残疾、先天性异常或死亡的不良事件。

^a 使用MedDRA 28.0编码的不良事件。 ^b 包括中性粒细胞减少症和中性粒细胞计数降低。 ^c 包括腹痛和上腹痛。

研究结论

- 在这项正在进行的研究中，Velzatinib作为一线和二线治疗，在携带多种KIT突变的晚期GIST中表现出良好的疗效和可耐受的安全性。
 - 在一线治疗中，未确认ORR为65%，多数患者仍在继续接受Velzatinib治疗。
 - 在二线治疗中，未确认的ORR为40%，中位PFS为13.7个月。
- 随着随访时间的延长，观察到越来越多的持久的疗效响应，且安全性良好且耐受。
- 这些数据支持对Velzatinib（包括用于一线治疗）进行进一步研究，以解决GIST领域对新型治疗方案的需求。

基于治疗线数和ctDNA反应评估 velzatinib (IDRX-42) 在晚期/转移性GIST患者中的疗效：来自1/1b期StrateGIST 1试验的结果

➤ 关键点

- 无论 *KIT* 突变状态如何，Velzatinib 在所有治疗线中均表现出强劲且持久的临床活性
- 通过 ctDNA 检测到 *KIT* 外显子 9 突变的患者中，Velzatinib 的疗效尤为显著
- 基线 ctDNA 水平低于检测限的患者，疾病进展风险较低
- 在广泛的 *KIT* 突变谱中，Velzatinib 均能显著降低 ctDNA 水平

➤ Velzatinib 在所有治疗线数中均显示出活性

| | 3L | | 4L+ | |
|--|------------------------|-----------------------------------|-----------------------|--|
| | 所有 (N=26) | 未接受过 bezuclastinib治疗 (N=22) | 所有 (N=140) | 未接受过 瑞派替尼、 bezuclastinib、NB003 或 THE-630 治疗 (N=39) |
| 中位随访时间, 月 | 16.5 | 16.5 | 16.6 | 16.6 |
| 最佳总体缓解 (BOR), % (n) | | | | |
| 完全缓解 (CR) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 部分缓解 (PR) | 27 (7) | 32 (7) | 24 (33) | 44 (17) |
| 疾病稳定 (SD) | 42 (11) | 45 (10) | 50 (70) | 36 (14) |
| 疾病进展 (PD) | 23 (6) | 18 (4) | 24 (33) | 18 (7) |
| 不可评估 (NE) | 8 (2) | 5 (1) | 3 (4) | 3 (1) |
| ORR, % (n) (95% CI) | 27 (7) (11.6, 47.8) | 32 (7) (13.9, 54.9) | 24 (33) (16.8, 31.5) | 44 (17) (27.8, 60.4) |
| mPFS, 月 (95% CI) | 9.2 (3.7, 12.9) | 11.1 (3.7, 16.6) | 5.6 (5.3, 7.4) | 11.0 (5.6, 18.3) |
| 中位至缓解时间 (TTR), 月 (最小值, 最大值) | 3.5 (1, 4) | 3.5 (1, 4) | 1.9 (1, 13) | 3.6 (1, 11) |
| 中位缓解持续时间 (DOR), 月 (95% CI) | 8.3 (4.8, -) | 8.3 (4.8, -) | 11.1 (7.5, 18.5) | 18.5 (7.5, -) |

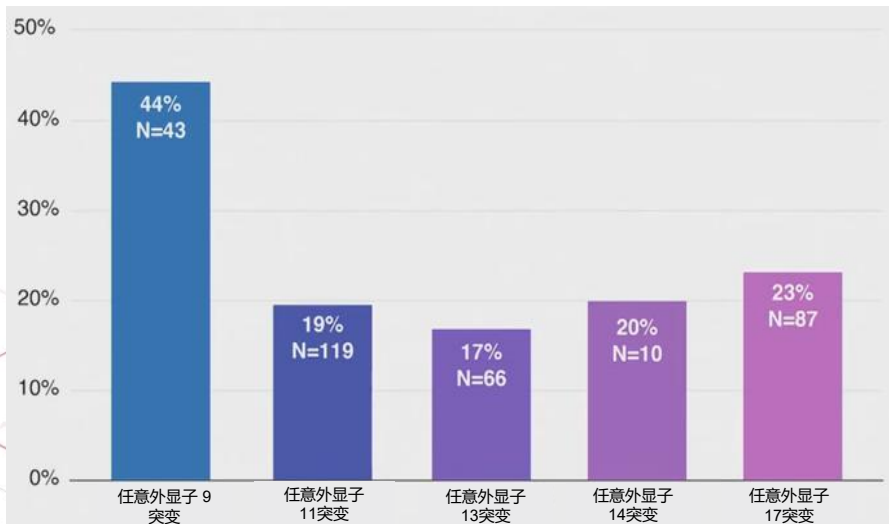
数据截止至2026年4月，摘要-11501展示了在推荐1b期剂量 (RP1bD) 下的一线 (未确认客观缓解率uORR 65%) 和二线 (uORR 40%) 患者的疗效结果

Velzatinib对原发性激活突变(KIT 9/11)和主要继发性耐药驱动突变(KIT 13/17)均有效

基线KIT外显子9突变患者的缓解率最高

研究人群： 涵盖所有剂量水平的所有治疗线数，临床活性采用mRECIST 1.1标准进行评估

通过ctDNA分析检测到的基线KIT突变状态对应的ORR(涵盖所有队列^{a,b,c,d})



数据截至2025年12月

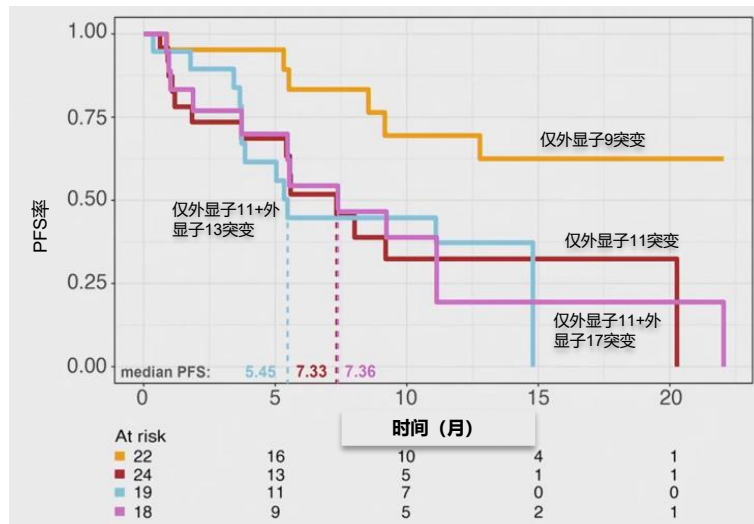
ctDNA, 循环肿瘤DNA; mRECIST, 实体瘤疗效评价标准改良版; ORR, 客观缓解率

a 包括所有剂量水平的所有治疗线数; b 突变亚组存在重叠, 具有共突变的患者被计入每个适用的亚组; c 所有ctDNA分析均在中心实验室进行; d 在多个外显子上存在突变的个体患者在统计时被多次计入 (每个外显子计一次)

Michael Heinrich, César Serrano, et al. 2026 ASCO #11520

Velzatinib对原发和继发KIT突变均有效

- 在携带外显子11、外显子13和外显子17突变的患者之间观察到了相似的临床获益
- 携带外显子9突变患者的mPFS尚未达到



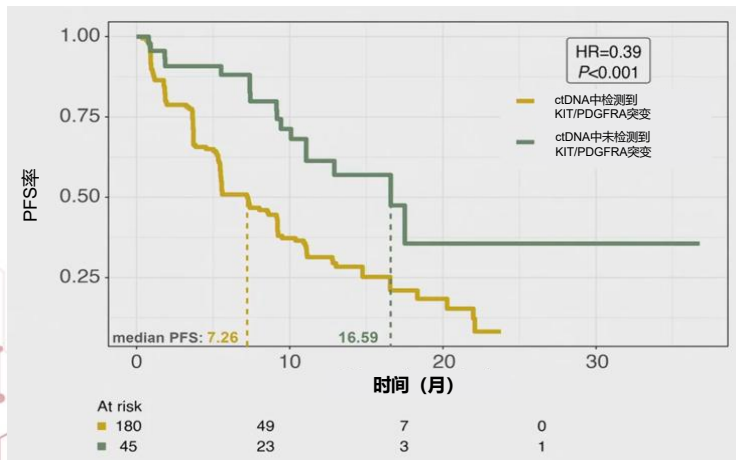
数据截止日期为2025年9月, 涵盖所有治疗线的患者, 剂量为 300 mg

预后标志物： 在基线时ctDNA未检测到KIT/PDGFRA突变的患者，疾病进展风险较低

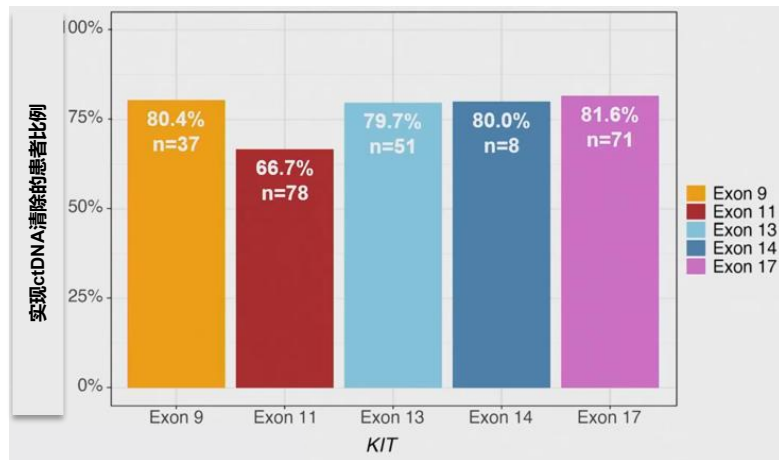
- 在各治疗线中，基线ctDNA检测到KIT/PDGFRA突变与较短的PFS相关
- 大约20%的患者在基线时ctDNA未检测到KIT/PDGFRA突变
- ctDNA是一个独立的预后因素

- 在很大比例的患者中，无论属于哪种突变亚组，Velzatinib均能有效清除ctDNA

按外显子划分的ctDNA KIT突变清除（减少>99%）的患者比例



数据截至2025年9月



- 在基线以及治疗的第2、4、8和32周进行了ctDNA分析
- ctDNA清除是指KIT突变的变异等位基因频率 (VAF) 较基线水平降低了99%以上
- 在各个单独突变(外显子水平)中，均观察到较高比例(>75%)患者实现了ctDNA清除

研究结论：基线时的外显子水平 KIT突变状态和ctDNA可检测性提供了潜在有用的预后标志物。未来的研究将探索临床获益与分子反应之间的关系

正在进行的临床试验 (StrateGIST 3) : velazatinib (IDRX-42) 对比舒尼替尼用于伊马替尼经治的晚期胃肠间质瘤患者的一项随机、III期研究

➤ 研究背景

- GIST患者对伊马替尼和舒尼替尼等TKI的耐药主要由ATP结合口袋（外显子13/14）和活化环（外显子17/18）等KIT突变介导。¹⁻⁵
 - 舒尼替尼二线治疗主要靶向外显子13/14突变，但应答率较低，PFS较短。^{1-3,6}
- 因此，对于伊马替尼治疗后进展或不耐受的患者，亟需具有广泛突变覆盖能力的新型治疗药物。¹⁻⁴
- Velazatinib^a (GSK6042981、IDRX- 42、M4205)^{1,2,4,6-17}是一种新型、高选择性的小分子口服KIT酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)，能够有效且选择性地抑制原发性激活突变（外显子9/11）和继发性耐药突变（外显子13/17）。^{2,4,7}
- 正在开展的1/1b期StrateGIST 1研究中，IDRX-42在成人晚期GIST的二线治疗中表现出临床活性和良好的安全性（表1）。
- 在其他线数治疗中也观察到疗效（uORR[95% CI] 1L 65% [42.7,83.6]; 3L 26% [9.1,51.2]; 4L+ 17% [10.1,26.2]）。^{18,19}
- 治疗总体耐受性良好，因AEs导致的减量（1L和2L：15/73例）和退出研究（1L和2L：4/73例）比例低。¹⁸
- 以上数据支持在晚期GIST患者中进一步评估IDRX-42。

» 表1. IDRX-42的临床活性

| IDRX-42二线疗效 (N=48) | |
|--------------------|------------------|
| uORR(95% CI) | 40% (25.8, 54.7) |
| cORR(95% CI) | 38% (24.0, 52.6) |
| mPFS, 月(95% CI) | 13.7 (8.6, 18.4) |

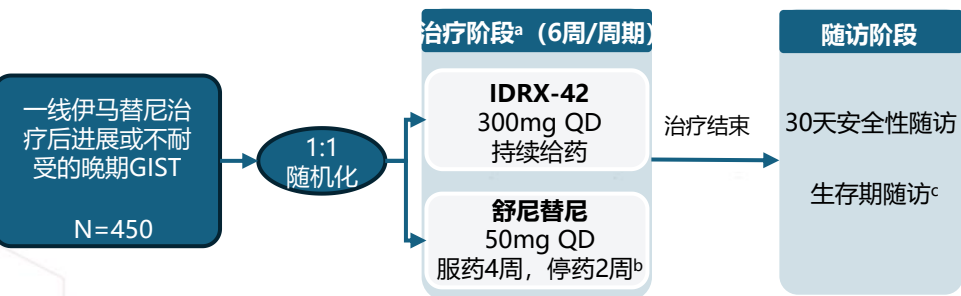
1. Kely CM et al. J Hematol Oncol 2021;14:2; 2. Esdar C et al. Mol Cancer Ther 2025;24:1040-53; 3. Li GZ, Raut CP. Onco Targets Ther 2019;12:5123-33; 4. Blum A et al. J Med Chem 2023;66:2386-95; 5. Antonescu CR et al. Clin Cancer Res 2005;11:182-90; 6. Kawabata K et al. Gastric Cancer 2025;28:899-910; 7. De suter L et al. Clin Cancer Res 2023;29:2859-68; 8. Shi X et al. Proc Natl Acad Sci USA 2016;113:E4784-93; 9. Bauer S et al. J Clin Oncol 2022;40:3918-28; 10. Thomas Muhlenberg T et al. J Clin Oncol 2024;42:1439-49; 11. Demetri GD et al. Lancet 2013;381:295-302; 12. Du J et al. Pathol Oncol Res 2020;26:91-100; 13. Nannini M et al. Sci Rep 2026;16:855; 14. Wang C et al. World J Surg Oncol 2025;23:444; 15. MetaGIST. J Clin Oncol 2010;28:1247-53; 16. Kang YK et al. J Clin Oncol 2021;39:3128-39; 17. Blay J-Y et al. Lancet Oncol 2020;21:923-34; 18. Jones RL et al. Presented at ASCO 2026; 19. George S et al. Poster presented at CTOS 2025.

a 名称尚待美国通用名称委员会 (USAN) 批准

StrateGIST 3 研究设计

研究目的： StrateGIST 3是一项III期、随机、多中心、开放标签研究，旨在评估IDRX-42对比舒尼替尼在晚期GIST成人患者二线治疗中的疗效和安全性。

研究设计



主要和次要研究终点

主要终点： 由BICR依据 mRECIST-GIST 标准评估的PFS

关键次要终点： 总生存期 (OS)

其他次要终点：

- 由研究者依据 mRECIST-GIST标准评估的PFS
- PFS-2
- 由BICR及研究者依据 mRECIST-GIST标准评估的确认的ORR、至缓解时间
- 健康相关生活质量和功能
- IDRX-42的血浆浓度、安全性和耐受性

关键入排标准

| 入组标准 | 排除标准 |
|--|--------------------------------------|
| 转移性或不可手术切除GIST | KIT和PDGFRA野生型或携带PDGFRA外显子18激活突变的GIST |
| 一线伊马替尼治疗转移性/不可切除GIST后疾病进展或不耐受 ^d | 未经治疗或活动性中枢神经系统转移 |
| 存在KIT或PDGFRA基因突变，基于组织样本的二代测序或PCR检测 | 除伊马替尼外，既往接受过任何针对GIST的抗肿瘤治疗 |
| ECOG≤2，且器官功能充足 | 具有临床意义的胃肠异常，如无法口服药物、吸收不良综合征、需要静脉营养支持 |

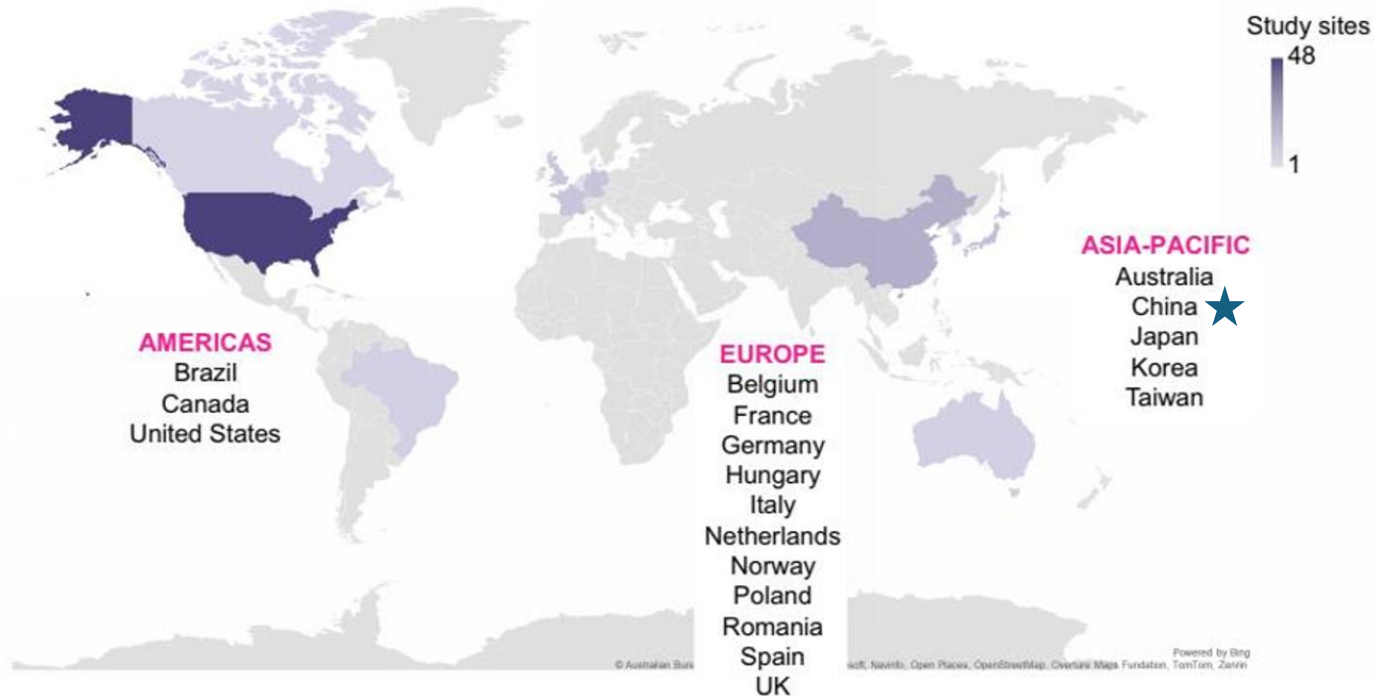
^a受试者将接受治疗，直至经BICR评估出现疾病进展 (PD)、或出现不可耐受的毒性、或达到其他停药标准；^b根据方案修正2 (2026年3月24日)，经BICR确认在舒尼替尼治疗后发生疾病进展的受试者，可交叉接受IDRX-42治疗

^c治疗结束后，将通过电话每12周进行随访，直至死亡、失访或撤回知情同意，以先发生者为准；^d不耐受指无法耐受与伊马替尼相关的不良事件

BICR: Blinded Independent Central Review, 盲态独立中心审查

研究中心分布

- 这项研究 (NCT07218926) 于2025年12月启动, 计划在19个国家的160个研究中心随机化纳入450例受试者。
- 截至2026年5月4日, 已有98例受试者在43个研究中心完成随机化。



PEAK研究: Bezuclastinib+舒尼替尼 vs 舒尼替尼单药治疗晚期GIST的III期研究

表格基于临床前数据

| 外显子 | 伊马替尼 | 舒尼替尼 | 珠珀非尼 | 瑞派替尼 | Bezuclastinib + 舒尼替尼 |
|-----|------|------|------|------|----------------------|
| 9 | 抑制 | 强抑制 | 强抑制 | 抑制 | 强抑制 |
| 11 | 强抑制 | 强抑制 | 强抑制 | 强抑制 | 强抑制 |
| 13 | 抑制 | 强抑制 | 抑制 | 抑制 | 强抑制 |
| 14 | 抑制 | 强抑制 | 强抑制 | 强抑制 | 强抑制 |
| 17 | 抑制 | 抑制 | 抑制 | 强抑制 | 强抑制 |
| 18 | 抑制 | 抑制 | 强抑制 | 强抑制 | 强抑制 |

抑制: □无 ■中等 ■强

Bezuclastinib: 新一代口服KIT抑制剂

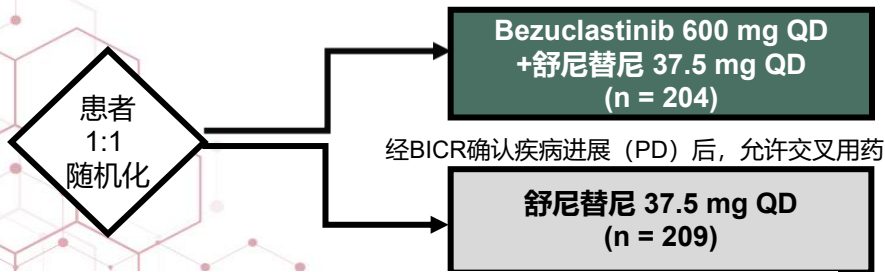
- 对KIT外显子17和18的耐药突变具有高度活性¹⁻³
- 高选择性 (包括对VEGFR2和PDGFR无活性) 使其可与其他TKI联合应用^{2,3}

Bezuclastinib联合舒尼替尼在晚期GIST中通过覆盖相关原发及继发突变的广泛谱系实现靶向抑制, 该结论已在**一项 I 期研究**中得到验证⁴:

- 在多线经治患者中, 中位PFS为10.2个月
- 在二线治疗亚组中, 中位PFS为19.4个月

采用两种激酶抑制剂 (Bezuclastinib + 舒尼替尼) 联合治疗, 可更有效应对耐药GIST的突变异质性。

➤ PEAK研究是一项全球、多中心、随机、开放标签的III期临床研究, 此次报告PEAK临床研究第2部分, 评估Bezuclastinib联合舒尼替尼对比舒尼替尼单药作为二线 (2L) 治疗的疗效与安全性 (NCT05208047)



统计学假设: 舒尼替尼组中位PFS为8个月, Bezuclastinib联合舒尼替尼组为12个月。

2L: 二线治疗; BICR: 盲态独立中心评估; GIST: 胃肠间质瘤; mRECIST: 改良实体瘤疗效评价标准; PD: 疾病进展; PFS: 无进展生存期; QD: 每日一次。

| 患者入组标准 | |
|--------|---|
| • | 年龄≥18岁 |
| • | 经组织学确诊的GIST, 且依据mRECIST v1.1至少存在1个可测量病灶 |
| • | 局部晚期、不可切除或转移性GIST |
| • | 既往接受伊马替尼治疗后出现疾病进展或无法耐受 |

| 主要终点 | • 经BICR评估的PFS |
|------|---------------|
|------|---------------|

| 关键次要终点 | • 经BICR评估的客观缓解率 (ORR) • OS |
|--------|-------------------------------|
|--------|-------------------------------|

| 次要终点 | • 研究者评估的PFS • 疾病控制率 • 至缓解时间 • 缓解持续时间 |
|------|---|
|------|---|

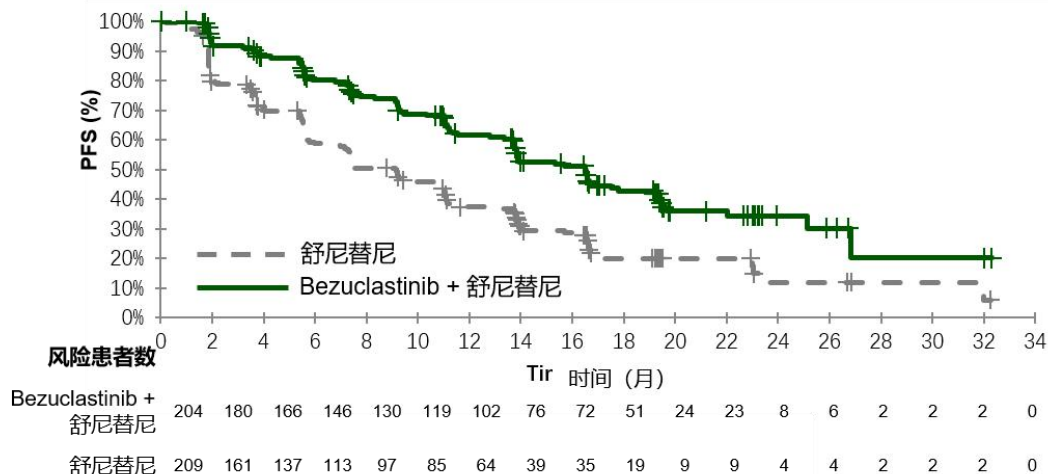
Bezuclastinib联合舒尼替尼显著延长PFS，疾病进展或死亡风险降低50%



PEAK研究第2部分人群代表经过伊马替尼治疗的GIST患者

| 患者人口学/基线特征 | Bezuclastinib + 舒尼替尼 | 舒尼替尼 | 总体 |
|-------------------------|----------------------|------------|------------|
| 患者数, n | 204 | 209 | 413 |
| 男性, n (%) | 131 (64.2) | 133 (63.6) | 264 (63.9) |
| 中位年龄, 岁 (范围) | 63 (32-83) | 64 (30-88) | 63 (30-88) |
| 基线ECOG PS评分, n (%) | | | |
| 0 | 140 (68.6) | 132 (63.2) | 272 (65.9) |
| 1 | 61 (29.9) | 74 (35.4) | 135 (32.7) |
| 2 | 3 (1.5) | 3 (1.4) | 6 (1.5) |
| 地区, n (%) | | | |
| 北美 | 76 (37.3) | 85 (40.7) | 161 (39.0) |
| 欧洲 | 94 (46.1) | 94 (45.0) | 188 (45.5) |
| 拉丁美洲 | 20 (9.8) | 11 (5.3) | 31 (7.5) |
| 亚太地区 | 14 (6.9) | 19 (9.1) | 33 (8.0) |
| 基于分子病理报告的KIT突变情况, n (%) | | | |
| 检测到的突变 | | | |
| 任何外显子9 | 31 (15.2) | 34 (16.3) | 65 (15.7) |
| 任何外显子11 | 151 (74.0) | 161 (77.0) | 312 (75.5) |
| 既往治疗史, n (%) | | | |
| 伊马替尼不耐受 | 6 (2.9) | 8 (3.8) | 14 (3.4) |
| 既往放疗 | 14 (6.9) | 8 (3.8) | 22 (5.3) |
| 既往抗肿瘤手术 | 156 (76.5) | 167 (79.9) | 323 (78.2) |

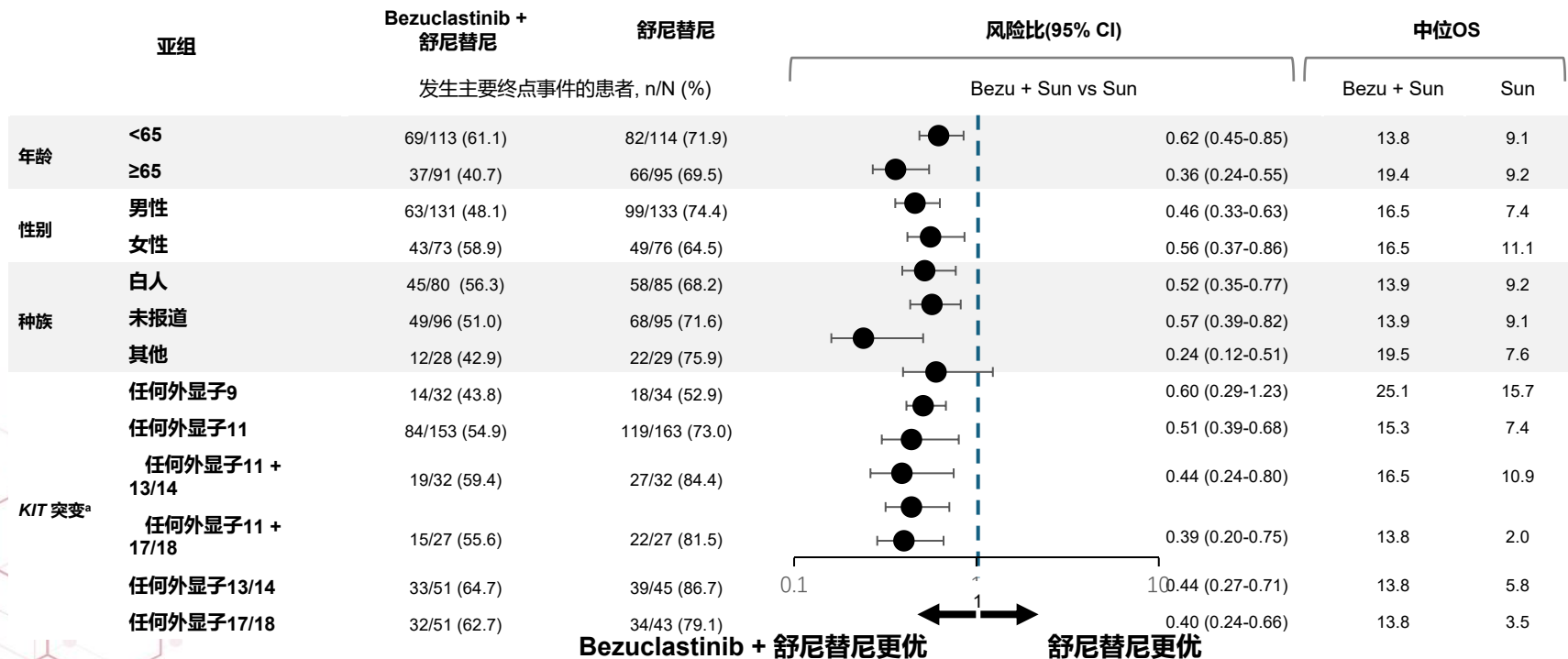
| 中位PFS | |
|---------------------------------|---|
| Bezuclastinib + 舒尼替尼 | 16.5 个月 95% CI (13.8 to 19.2) |
| 舒尼替尼 | 9.2 个月 95% CI (7.2 to 11.0) |
| 风险比 HR= 0.50 | |
| 95% CI (0.39 to 0.65); P<0.0001 | |



数据截止日期为2025年9月30日

GIST, 胃肠道间质瘤; ECOG PS, 美国东部肿瘤协作组体能状态评分。

Bezuclastinib联合舒尼替尼在各亚组及不同基线突变谱中较舒尼替尼单药均显示PFS获益



^aKIT突变判定基于基线采集的ctDNA样本与研究治疗前任意时间获取的肿瘤组织测序数据的合并分析。
 Bezu: bezuclastinib; CI: 置信区间; ctDNA: 循环肿瘤DNA; mos: 月; PFS: 无进展生存期; Sun: 舒尼替尼; y: 年。

数据截止日期为2025年9月30日

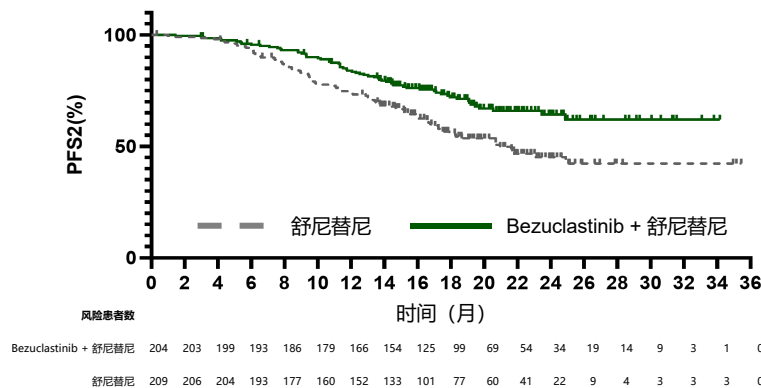
Bezuclastinib联合舒尼替尼显著提高ORR，并具有更持久的疗效

- Bezuclastinib联合舒尼替尼较舒尼替尼单药显著提高ORR

| 客观缓解 | Bezuclastinib + 舒尼替尼 (n=204) | 舒尼替尼 (n=209) |
|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| ORR, % (95% CI) | 45.6 (38.6-52.7) | 25.8 (20.0-32.3) |
| P 值 | <0.0001 | |
| 最佳整体缓解, n (%) | | |
| 完全缓解 | 13 (6.4) | 4 (1.9) |
| 部分缓解 | 80 (39.2) | 50 (23.9) |
| 疾病稳定 | 91 (44.6) | 108 (51.7) |
| 疾病进展 | 15 (7.4) | 41 (19.6) |
| 其他终点 | Bezuclastinib + 舒尼替尼 (n=204) | 舒尼替尼 (n=209) |
| 疾病控制率, % ^b (95% CI) | 86.8 (81.3-91.1) | 76.1 (69.7-81.7) |
| 中位缓解持续时间, 月 ^c (95% CI) | 15.7 (12.2-NE) | 12.0 (7.6-14.9) |
| 中位至缓解时间, 月(范围) ^c | 3.8 (1.6-26.6) | 3.7 (1.5-19.5) |

- 基于基线后整体健康状况 (EORTC QLQ-C30) 最佳变化的分析，联合治疗与舒尼替尼单药在总体健康状况及生活质量方面无显著差异 (LS均值改善分别为9.1 vs 7.7)

- PFS2结果支持联合治疗较舒尼替尼单药具有更持久的疗效



| 中位PFS2 | |
|----------------------|----------------|
| Bezuclastinib + 舒尼替尼 | 未达到 |
| 舒尼替尼 | 21.0 个月 |
| 风险比 HR= 0.57 | |

- PFS2定义为从随机分组至下一线治疗出现疾病进展或死亡的时间。
- 截至数据分析时，总生存期 (OS) 数据尚未成熟，事件发生率低于20%。

Bezuclastinib联合舒尼替尼整体耐受性良好，且具有有利的安全性特征；所有发生率≥20%的各级别TEAEs在两治疗组之间呈现均衡分布



- TEAEs及TRAEs的发生率在两组间相似，Bezuclastinib联合舒尼替尼治疗中未观察到导致死亡的TRAEs。
- 在联合治疗组中，导致任一药物停用且发生≥1例患者的TRAEs仅包括：中性粒细胞减少（2.9%）、ALT/AST升高（1.5%）和腹泻（1.0%）。
- 联合治疗组中发生率较高（>15%）的TEAEs包括：ALT/AST升高、味觉异常及毛发颜色改变。
- 在联合治疗组中发生率较低的TEAEs包括：手足皮肤反应（PPE）、口腔炎及血小板减少。
- Bezuclastinib联合方案的安全性特征总体与舒尼替尼单药既有安全性特征一致，且未发现新的安全风险。

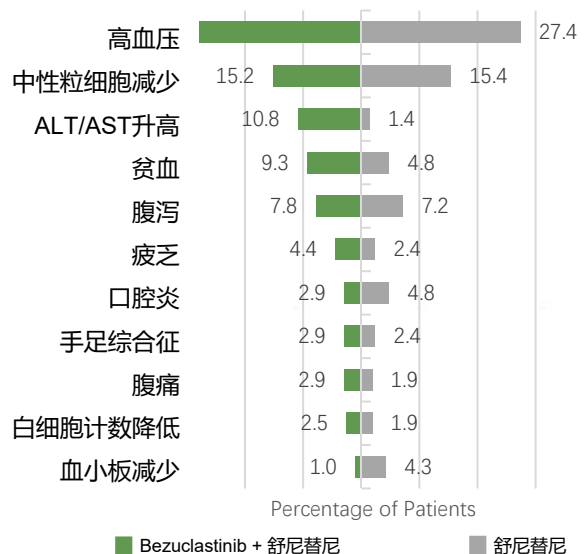
任一治疗组中发生率≥20%的所有级别TEAEs

| | Bezuclastinib + 舒尼替尼 (n=204) | 舒尼替尼 (n=208) ^a |
|-------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| TEAEs, n (%) | 204 (100) | 207 (99.5) |
| TRAEs, n (%) | 202 (99.0) | 204 (98.1) |
| ≥3级TRAEs, n (%) | 146 (71.6) | 109 (52.4) |
| Bezuclastinib相关 | 126 (61.8) | N/A |
| 舒尼替尼相关 | 141 (69.1) | 109 (52.4) |
| SARs, n (%) | 34 (16.7) | 24 (11.5) |
| Bezuclastinib相关SAEs | 25 (12.3) | N/A |
| 舒尼替尼相关SAEs | 31 (15.2) | 24 (11.5) |
| 导致死亡的TRAEs, n (%) | 0 | 1 (0.5) |
| 因TRAEs导致的任一药物减量, n (%) | 114 (55.9) | 92 (44.2) |
| 因TRAEs导致的停药, n (%) | 15 (7.4) | 8 (3.8) |

| 首选术语, n (%) | Bezuclastinib + 舒尼替尼 (n=204) | | 舒尼替尼 (n=208) ^a | |
|-------------------------|------------------------------|-----------|---------------------------|-----------|
| | 所有级别 | ≥3级 | 所有级别 | ≥3级 |
| 腹泻 | 159 (77.9) | 16 (7.8) | 138 (66.3) | 15 (7.2) |
| ALT/AST 升高 ^b | 115 (56.4) | 22 (10.8) | 35 (16.8) | 3 (1.4) |
| 高血压 | 106 (52.0) | 60 (29.4) | 108 (51.9) | 57 (27.4) |
| 味觉障碍 ^b | 97 (47.5) | 0 | 52 (25.0) | 0 |
| 恶心 | 81 (39.7) | 1 (0.5) | 56 (26.9) | 2 (1.0) |
| 毛发颜色改变 | 79 (38.7) | 0 | 37 (17.8) | 0 |
| 疲劳 | 72 (35.3) | 9 (4.4) | 70 (33.7) | 5 (2.4) |
| 中性粒细胞减少 ^b | 71 (34.8) | 31 (15.2) | 70 (33.7) | 32 (15.4) |
| 手足综合征 | 59 (28.9) | 6 (2.9) | 95 (45.7) | 5 (2.4) |
| 呕吐 | 56 (27.5) | 2 (1.0) | 45 (21.6) | 4 (1.9) |
| 食欲下降 | 55 (27.0) | 6 (2.9) | 46 (22.1) | 0 |
| 贫血 | 54 (26.5) | 19 (9.3) | 42 (20.2) | 10 (4.8) |
| 腹痛 | 51 (25.0) | 6 (2.9) | 52 (25.0) | 4 (1.9) |
| 口腔炎 | 46 (22.5) | 6 (2.9) | 68 (32.7) | 10 (4.8) |
| GERD | 45 (22.1) | 0 | 30 (14.4) | 0 |
| 消化不良 | 43 (21.1) | 5 (2.5) | 29 (13.9) | 0 |
| 血小板减少 ^b | 39 (19.1) | 2 (1.0) | 55 (26.4) | 9 (4.3) |

随机分组阶段数据。a 1例患者虽被随机分配至舒尼替尼组，但未实际接受给药。b 合并术语。
 ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; N/A: 不适用; SAE: 严重不良事件; SAR: 严重不良反应;
 TEAE: 治疗期间不良事件; TRAE: 治疗相关不良事件; GERD, 胃食管反流病; PPE, 掌跖红斑(手足综合征)。

≥3级TEAE (发生率≥2%) 在各治疗组间分布均衡



- 大多数≥3级TEAEs在联合治疗组与单药组发生率相近；但ALT/AST升高及贫血在联合治疗组中的发生率更高。
- 对于舒尼替尼已知的一些关键风险（如高血压、中性粒细胞减少、腹泻及手足综合征[PPE]），联合治疗组未观察到严重事件发生频率增加。
- ALT/AST升高导致12.7%的患者需要下调bezuclastinib剂量，仅1.5%的患者因此停药。所有3级ALT/AST异常均已恢复，未报告4级升高。

研究结论： Peak研究首次证明，在KIT突变型GIST中，针对同一激酶的抑制剂联合治疗可带来显著的疗效获益，并实现可管理的安全性

Bezuclastinib + 舒尼替尼显示出显著优于单药的疗效

- 疾病进展或死亡风险降低50%
- 46%的客观缓解率（ORR）在二线GIST治疗中前所未有
- 治疗效果稳健，在各亚组及不同基线突变谱中均保持一致

Bezuclastinib联合舒尼替尼未发现新的安全性风险

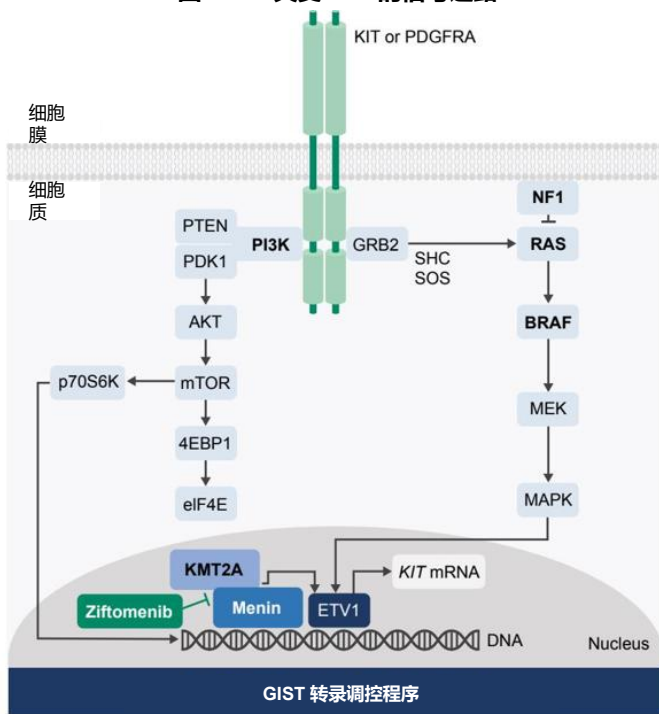
- 转氨酶升高通常无症状、可逆，且未导致更严重的肝脏不良结局。
- 联合治疗中手足综合征、口腔炎及血小板减少的发生率更低。
- 两组间总体健康状况及生活质量相似。

对于耐药GIST的突变异质性，采用双激酶抑制剂联合治疗（bezuclastinib + 舒尼替尼）可实现更有效的控制

Ziftomenib联合伊马替尼用于伊马替尼治疗失败的晚期GIST患者的安全性、药代动力学及抗肿瘤活性的1a/1b期研究

- 临床前研究表明，menin-KMT2A 复合物可结合于KIT基因启动子，并在表观遗传学层面上上调GIST细胞中KIT的表达（图 1）。
- Ziftomenib是一种强效、高选择性的口服menin抑制剂，可破坏menin-KMT2A复合物的形成。
- Ziftomenib联合伊马替尼在伊马替尼敏感及耐药的 KIT 依赖性GIST模型中已显示出抗肿瘤活性：
 - Ziftomenib联合伊马替尼可降低KIT表达水平
 - 在部分伊马替尼耐药的二线患者来源异种移植（PDX）模型中，该联合方案可导致KIT蛋白完全耗竭
 - 在伊马替尼敏感的一线PDX模型中，Ziftomenib显著增强了伊马替尼的活性，而该联合方案在KIT非依赖性模型中无活性
- Ziftomenib联合伊马替尼正在伊马替尼耐药的晚期GIST患者中进行临床研究。

图 1. KIT突变GIST的信号通路



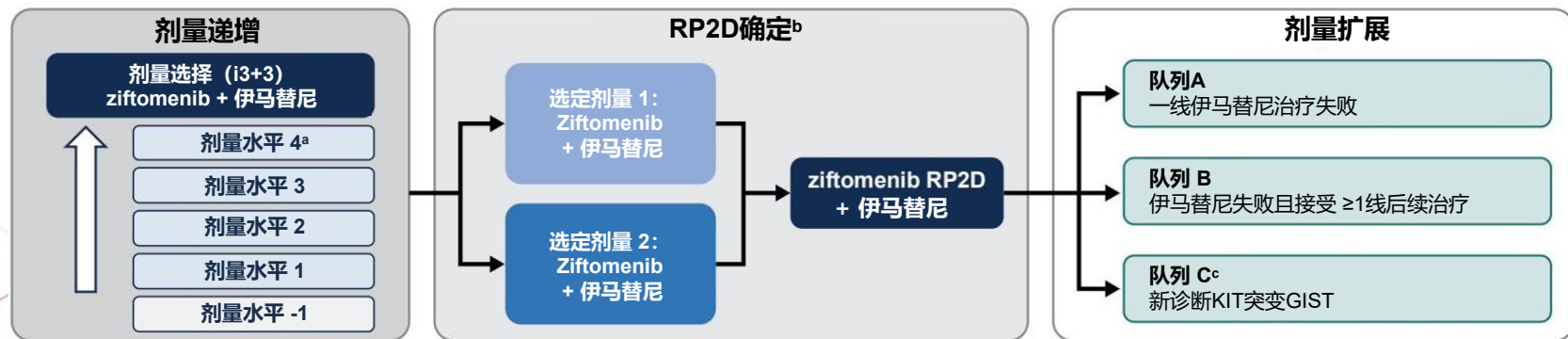
GIST, 胃肠道间质瘤

KOMET-015研究设计

研究设计与患者

- KOMET-015 (NCT06655246) 是一项开放标签、1a/1b 期研究，旨在确定 ziftomenib 联合伊马替尼 400 mg（或稳定剂量的伊马替尼单药）治疗晚期/转移性GIST患者的安全性、耐受性、2 期推荐剂量（RP2D）及初步抗肿瘤活性。
- KOMET-015研究包括3个部分：剂量递增、RP2D确定和剂量扩展（图 2）。

图 2. KOMET-015研究设计



^a 可能会评估剂量水平 4 以上的额外剂量水平。^b 将根据剂量递增数据，选取最多 2 个剂量用于RP2D确定。^c 队列 C 的入组需经安全监测委员会审查。1L，一线；GIST，胃肠道间质瘤；RP2D，2 期推荐剂量。

KOMET-015研究关键入组标准与终点指标



表1. 关键入组标准

| 关键纳入标准 | 关键排除标准 |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 年龄 ≥ 18 岁 • 经活检证实的晚期/转移性KIT突变GIST • 根据mRECIST标准存在≥1处可测量病灶 • ECOG体能状态评分≤ 2 • 充足的器官功能（肝、肾、骨髓） • 既往伊马替尼治疗： <ul style="list-style-type: none"> - 剂量递增/RP2D确定：在任何既往治疗线中，必须为伊马替尼已治疗失败或正处于治疗失败状态^a - 剂量扩展： <ul style="list-style-type: none"> • 队列A：入组前最近一线治疗必须为伊马替尼失败，或当前治疗必须为伊马替尼进展^a • 队列B：既往伊马替尼失败，且失败后接受过额外治疗 • 队列C：未经治疗的新诊断GIST^b | <ul style="list-style-type: none"> • 诊断为非KIT突变驱动的 GIST，或已知 T670X KIT 突变驱动的 GIST • 根据Fridericia公式校正的QTc间期均值>470 ms • 筛查时左心室射血分数（LVEF）< 50% • 已知活动性中枢神经系统转移 • 任何合并用药超出研究允许范围 |
| <p>^a接受伊马替尼治疗 ≥1 年但未获得客观缓解的患者，经医学监查员批准可能有资格入组； ^b队列 C 入组需经安全监测委员会审查 ECOG, 美国东部肿瘤协作组；GIST, 胃肠间质瘤；LVEF, 左心室射血分数；mRECIST, 改良的实体瘤疗效评价标准；QTc, 校正后 QT 间期；RP2D, 2 期推荐剂量。</p> | |

表2. 终点指标

| 研究目的 | 终点指标 |
|--|--|
| 主要终点 | |
| 剂量递增 | |
| <ul style="list-style-type: none"> • 确定 ziftomenib 联合伊马替尼的安全性和耐受性 | <ul style="list-style-type: none"> • 每个剂量水平的DLT发生率 • 根据 NCI-CTCAE v5.0 评估的AE |
| RP2D 确定 | |
| <ul style="list-style-type: none"> • 确定联合方案的RP2D | <ul style="list-style-type: none"> • 基于总体证据（如药代动力学、安全性、药效学、初步抗肿瘤活性） |
| <ul style="list-style-type: none"> • 确定联合方案的安全性和耐受性 | <ul style="list-style-type: none"> • 根据 NCI-CTCAE v5.0 评估的AE |
| 剂量扩展 | |
| <ul style="list-style-type: none"> • 评估联合方案的初步抗肿瘤活性 | <ul style="list-style-type: none"> • 根据mRECIST标准评估的CBR^a |
| <ul style="list-style-type: none"> • 确定联合方案的安全性和耐受性 | <ul style="list-style-type: none"> • 根据NCI-CTCAE v5.0评估的AE |
| 次要终点（所有研究部分） | |
| <ul style="list-style-type: none"> • 评估ziftomenib联合伊马替尼的生存和疾病控制结局 | <ul style="list-style-type: none"> • CBR^a、ORR^b、无进展生存期、缓解持续时间及总生存期 |
| <ul style="list-style-type: none"> • 描述ziftomenib联合伊马替尼的药代动力学（PK）特征 | <ul style="list-style-type: none"> • Ziftomenib的多剂量PK: C_{max}、T_{max}、AUC_(0-last)、AUC_(tau) |
| <ul style="list-style-type: none"> • 描述伊马替尼联合ziftomenib的PK特征 | <ul style="list-style-type: none"> • 伊马替尼的多剂量PK: C_{max}、T_{max}、AUC_(0-last)、AUC_(tau) |

^a定义为获得完全缓解、部分缓解或疾病稳定 ≥ 16 周的患者；^b定义为获得完全缓解或部分缓解的患者。AE, 不良事件；AUC_(0-last), 从 0 时至末次可定量血药浓度时点的血药浓度-时间曲线下面积；AUC_(tau), 给药间隔内的血药浓度-时间曲线下面积；CBR, 临床获益率；C_{max}, 最大血药浓度；DLT, 剂量限制性毒性；mRECIST, 实体瘤改良疗效评价标准；NCI CTCAE v5.0, 美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准第 5.0 版；ORR, 客观缓解率；PK, 药代动力学；RP2D, 2 期推荐剂量；T_{max}, 达最大血药浓度时间。

• **该试验已开放并正在积极招募患者，研究中心位于美国。**
 • **更多信息，请访问 clinicaltrials.gov/study/NCT06655246。**

瑞派替尼用于伊马替尼治疗失败后潜在可切除晚期GIST患者的术前治疗： 一项前瞻性、多中心研究的最终分析



➤ 本项前瞻性、多中心研究旨在评估瑞派替尼用于伊马替尼治疗失败、潜在可切除晚期GIST患者术前治疗的疗效与安全性

关键入组标准

- 年龄：18~75岁
- ECOG评分0~2分
- 经病理及免疫组化（CD117 和/或DOG-1阳性）确诊GIST
- 根据mRECIST v1.1 GIST专用标准，至少有一个可测量病灶
- 伊马替尼治疗失败，且潜在可切除的局部晚期或复发转移性GIST：
 - I) 经CT/MRI评估病灶数≤5个
 - II) 经MDT评估存在显著手术风险（满足任一）：
 - a) 单个病灶最大径≥10cm
 - b) 需行脏器功能毁损手术（近端胃切除术、全胃切除术、肝切除残肝体≤正常肝体积50%）
 - c) 需多脏器联合切除手术（胃部分切除联合胰腺/脾脏切除、胰十二指肠切除及腹会阴联合切除）

瑞派替尼150 mg每日一次，最多6个月（每8周行CT/MRI 扫描）

治疗



研究终点

| 主要终点 | 次要终点 | 探索性研究终点 | |
|--|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 无疾病状态率(NED Rate)^a | <ul style="list-style-type: none"> • R0/R1切除率^b • 手术率^c • 客观缓解率^d • 安全性^e • 术后并发症^f | <ul style="list-style-type: none"> • 无复发生存期 (RFS)^g • 总生存期 (OS)^h | <ul style="list-style-type: none"> ^a NED率定义为接受手术且在基线和术后14天内CT或MRI扫描评估达到无疾病状态的患者比例 ^b 接受R0或R1切除的患者比例 (R0: 显微镜下切缘阴性; R1: 显微镜下切缘阳性) ^c 瑞派替尼治疗后接受手术的患者比例 ^d 达到 CR或PR的患者比例 ^e 根据 CTCAE v5.0评估 ^f 根据 Clavien- Dindo分级评估 ^g RFS定义为从减瘤手术日期到疾病复发日期的时间 ^h OS定义为从首次服用瑞派替尼到任何原因死亡的时间 |

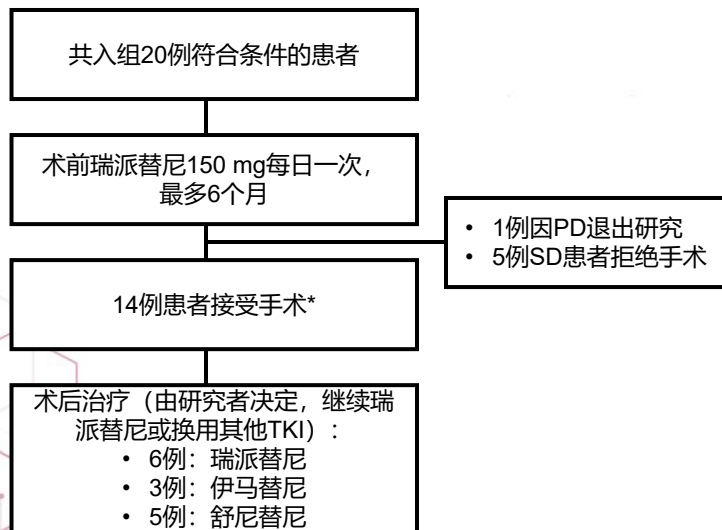
样本量计算：本研究为最优两阶段设计，计划入组20例受试者。

设定不可接受的NED Rate为50%，期望NED Rate为70% ($\alpha=0.2$, power=80%)。第一阶段10例（若NED≤5例则终止），第二阶段再入组10例。

基线特征

- 截至2026年4月27日，共纳入20例患者。中位年龄为58岁。最常见的原发肿瘤部位为小肠（70%），靶病灶直径总和的中位数为10.8 cm

图1. 患者流程图



*1例患者尽管出现疾病进展仍接受了手术治疗
PD: 疾病进展; TKI: 酪氨酸激酶抑制剂

表1. 患者基线特征

| 特征 | 总和 (n=20) |
|--------------------------------|------------------|
| 年龄, 中位 (范围), 岁 | 58 (31, 74) |
| 性别, n (%) | |
| 男 | 13 (65) |
| 女 | 7 (35) |
| 原发部位, n (%) | |
| 胃 | 6 (30) |
| 小肠 | 14 (70) |
| 转移部位, n (%)^b | |
| 肝 | 3 (15) |
| 腹盆腔 | 16 (80) |
| 肝 + 腹盆腔 | 1 (5) |
| 靶病灶直径总和, 中位 (范围), cm | 10.8 (3.2, 33.7) |
| 高手术风险标准, n (%) | |
| 仅单个病灶最大径≥10cm | 6 (30) |
| 仅需行脏器功能毁损手术 | 2 (10) |
| 仅需多脏器联合切除手术 | 7 (35) |
| 单个病灶最大径≥10cm + 需行脏器功能毁损手术 | 2 (10) |
| 单个病灶最大径≥10cm + 需多脏器联合切除手术 | 3 (15) |
| 基因突变状态, n (%) | |
| 仅KIT外显子11 | 8 (40) |
| 仅KIT外显子17 | 2 (10) |
| KIT外显子11+13 | 2 (10) |
| KIT外显子11+17 | 7 (35) |
| KIT外显子11+18 | 1 (5) |

瑞派替尼术前治疗： ORR 40%， DCR 90.0%

- 瑞派替尼术前治疗的中位持续时间为5个月(范围: 2.0–6.0个月)
- 20例患者的客观缓解率(ORR)为40.0% (8/20)， 疾病控制率(DCR)为90.0% (18/20)
- 靶病灶直径总和较基线的最佳中位百分比变化为-21.3% (范围: -46.7% 至 +56.0%)
- 中位至肿瘤缓解的时间为2.0个月 (范围: 2.0-6.0个月)

表2. 疗效结局

| N=20 | |
|---------------|-----------|
| 最佳总体缓解, n (%) | |
| PR | 8 (40.0) |
| SD | 10 (50.0) |
| PD | 2 (10.0) |
| ORR, n (%) | 8 (40.0) |
| DCR, n (%) | 18 (90.0) |

图2. 瑞派替尼术前治疗最佳肿瘤应答的瀑布图

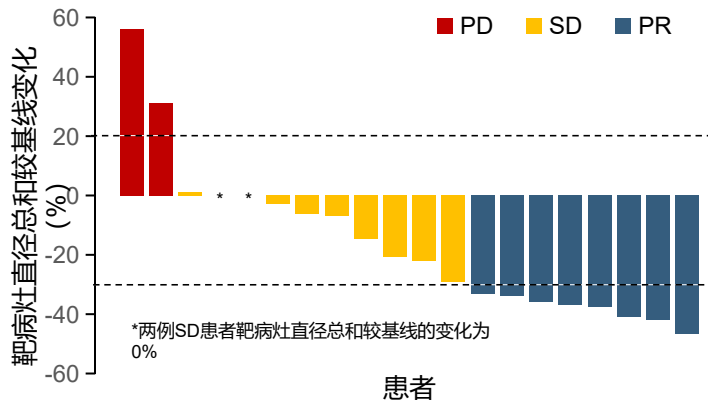
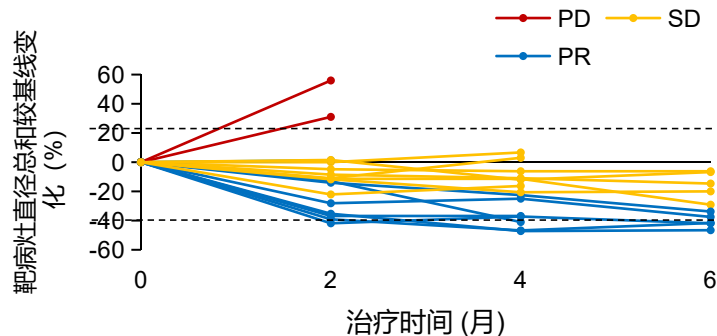


图3. 瑞派替尼术前治疗期间肿瘤应答随时间变化图



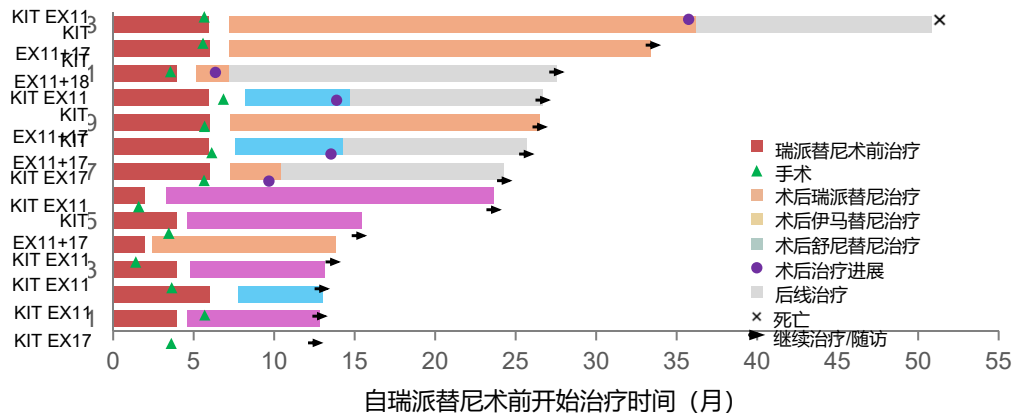
瑞派替尼术前治疗：R0切除率65%，术后NED率92.9%，有效实现手术降期

- 在20例入组患者中，70% (14/20) 的患者接受了手术切除，总体R0切除率为65% (13/20)。在接受手术的患者中，术后NED率为92.9% (13/14)。
- 术前瑞派替尼治疗实现了手术降期：4例最初计划行小肠功能毁损手术的患者均避免了小肠切除，7例最初计划行多脏器联合切除的患者中，有5例 (71.4%) 最终避免了联合脏器切除。
- 在13例达到NED状态的患者中，6例继续接受瑞派替尼治疗，3例换用伊马替尼，4例换用舒尼替尼。至数据截止时，8例患者 (61.5%) 仍维持NED状态。无复发生存期 (RFS) 的中位随访时间为11.8个月，总生存期 (OS) 的中位随访时间为18.3个月；中位RFS和中位OS均尚未达到。1年RFS率为67.7% (95% CI: 41.5%–93.9%)，1年OS率为100%

表3. 手术结局

| | 结果 |
|-----------------|--------------|
| 手术率, n/N (%) | 14/20 (70.0) |
| R0切除率, n/N (%) | 13/20 (65.0) |
| 术后NED率, n/N (%) | 13/14 (92.9) |
| 手术降期结局, n/N (%) | |
| 避免原计划小肠功能毁损手术* | 4/4 (100) |
| 避免原计划多脏器联合切除* | 5/7 (71.4) |
| 术后治疗, n/N (%) | |
| 瑞派替尼 | 6/14 (42.9) |
| 舒尼替尼 | 5/14 (35.7) |
| 伊马替尼 | 3/14 (21.4) |

图4. 13例NED患者的治疗与随访状态泳道图



*基于基线MDT评估的高手术风险标准

瑞派替尼术前治疗：安全性良好，未增加手术风险

- 治疗期间出现的不良事件（TEAEs）以 1~2 级为主，其中最常见为脱发（50%）。
- 1例患者发生了两起严重不良事件（SAEs），分别为心肌梗死和贫血（均为3级），均判定为与瑞派替尼治疗无关。未发生4~5级不良事件。
- 术后仅出现一例肠痿并发症，判定与瑞派替尼治疗无关。

表4. 瑞派替尼术前治疗期间出现的不良事件（TEAEs）汇总

| TEAE, n (%) | N=20 | |
|-----------------|-----------|---------|
| | Grade 1-2 | Grade 3 |
| 脱发 | 10 (50) | 0 (0) |
| 肌痛 | 5 (25) | 0 (0) |
| 乏力 | 5 (25) | 0 (0) |
| 消瘦 | 3 (15) | 0 (0) |
| 手足皮肤反应 | 2 (10) | 0 (0) |
| 牙龈出血 | 1 (5) | 0 (0) |
| 高血压 | 1 (5) | 0 (0) |
| 肌肉痉挛 | 1 (5) | 0 (0) |
| 食欲减退 | 1 (5) | 0 (0) |
| 头晕 | 1 (5) | 0 (0) |
| 心梗 [#] | 0 (0) | 1 (5) |
| 贫血 [#] | 0 (0) | 1 (5) |

[#]两起SAE事件发生于同一例患者，经判定与瑞派替尼治疗无关。

研究结论

- 本研究证实，瑞派替尼术前治疗在伊马替尼治疗失败、潜在可切除的晚期GIST患者中可显著缩瘤，助力减瘤手术顺利开展。手术转化率达70%，接受手术患者的术后NED率为92.9%。
- 瑞派替尼术前治疗安全性良好，未增加围手术期风险。
- 这些研究结果支持瑞派替尼作为伊马替尼治疗失败、潜在可切除晚期GIST患者的一种有效且耐受性良好的术前治疗选择。

瑞派替尼标准剂量联合舒尼替尼对比瑞派替尼加量治疗既往接受过四线标准治疗的晚期GIST：一项多中心队列研究的初步结果

研究设计：

- 本项多中心队列研究，旨在评估对于既往接受过四线标准治疗失败的晚期GIST患者，采用瑞派替尼加量与瑞派替尼联合舒尼替尼治疗的疗效及安全性。
- 研究计划纳入60例患者，其中加量治疗组30例，联合治疗组30例。主要疗效终点为无进展生存期（PFS），采用Kaplan–Meier方法估算，并计算双侧95%置信区间（CI）；次要终点包括总生存期（OS）和安全性。
- 数据分析的截止日期为2026年3月31日。

关键入组标准

- 组织病理确诊的晚期GIST，既往接受4种TKI（伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼、瑞派替尼）治疗后疾病进展
- ≥ 1 个可测量病灶(mRECIST v1.1)
- 年龄 ≥ 18 岁

加量治疗组

瑞派替尼 150 mg BID
N=30

联合治疗组

瑞派替尼 150 mg QD +
舒尼替尼 25 mg QD
N=30

随访直至进展
或死亡

主要研究终点：

- PFS
- 次要研究终点：
- OS
- 安全性

BID, 每日两次; QD, 每日一次; PD, 疾病进展; mRECIST v1.1, 实体瘤疗效评价标准修订版1.1; 可测量病灶定义: 非淋巴结病灶长径 ≥ 1.0 cm或 ≥ 2 倍扫描层厚, 局部治疗后明确进展的病灶也可以认为是可测量病灶;

患者基线特征

- 2023年9月至2025年12月，共纳入30例患者；其中加量治疗组16例，联合治疗组14例。两组患者的中位年龄分别为60.5岁（范围：45–85岁）和58.5岁（范围：42–77岁），男性分别占75.0%和64.3%。
- 两组中，胃是最常见的原发肿瘤部位，其次为小肠；基因突变类型均以KIT外显子11突变为主；肝脏和腹膜是最常见的转移部位。两组患者的转移部位中位数均为2个，约40%的患者存在≥3个转移或复发病灶。

表1. 基线特征

| 基线特征 | 加量治疗组(n=16) | 联合治疗组 (n=14) |
|-------------------|--------------|--------------|
| 年龄, 中位数 (范围), 岁 | 60.5 (45–85) | 58.5 (42–77) |
| 性别, n (%) | | |
| 男性 | 12 (75.0) | 9 (64.3) |
| 女性 | 4 (25.0) | 5 (35.7) |
| 原发肿瘤部位, n (%) | | |
| 胃 | 9 (56.3) | 8 (57.1) |
| 小肠 | 6 (37.5) | 6 (42.9) |
| 缺失/未知 | 1 (6.3) | 0 |
| 基因突变类型, n (%) | | |
| KIT外显子 11 | 9 (56.3) | 7 (50.0) |
| KIT 外显子 11 + 17 | 1 (6.3) | 2 (14.3) |
| KIT外显子 11 + 13 | 0 | 1 (7.1) |
| KIT外显子 9 | 1 (6.3) | 2 (14.3) |
| KIT外显子 9 + 17 | 0 | 1 (7.1) |
| 缺失/未知 | 5 (31.3) | 1 (7.1) |
| 转移部位, n (%) | | |
| 肝脏 | 8 (50.0) | 12 (85.7) |
| 腹膜 | 9 (56.3) | 9 (64.3) |
| 盆腔 | 8 (50.0) | 7 (50.0) |
| 胸部 | 3 (18.8) | 2 (14.3) |
| 其他/未知 | 4 (25.0) | 0 |
| 转移部位数, 中位数 (IQR) | 2.0 (1–2) | 2.0 (1–3) |
| ≥3个转移/复发病灶, n (%) | 6 (37.5) | 6 (42.9) |

加量治疗组的安全性更佳，中止治疗的比例低

- 治疗期间出现的不良事件（TEAEs）在加量治疗组的发生率为81.3%，而在联合治疗组中为100%。在加量治疗组，最常见的TEAEs为乏力（62.5%）和脱发（50.0%）；而在联合治疗组中，最常见的TEAEs为腹泻（78.6%）；
- 因TEAEs导致治疗中止的比例：在加量治疗组中为6.3%，而联合治疗组为35.7%。

表2. 发生率≥10%的治疗期间出现的不良事件

| 不良事件, n (%) | 加量治疗组(n=16) | 联合治疗组(n=14) |
|----------------------------|-------------|-------------|
| 治疗期间出现的不良事件 (TEAEs) | 13 (81.3) | 14 (100.0) |
| 腹泻 | 0 | 11 (78.6) |
| 乏力 | 10 (62.5) | 1 (7.1) |
| 脱发 | 8 (50.0) | 5 (35.7) |
| 手足综合征 | 3 (18.8) | 5 (35.7) |
| 高血压 | 1 (6.3) | 4 (28.6) |
| 恶心 | 0 | 3 (21.4) |
| 血红蛋白降低 | 0 | 2 (14.3) |
| 肌痛 | 2 (12.5) | 1 (7.1) |
| 因不良事件导致的剂量调整 | 1 (6.3) | 1 (7.1) |
| 因不良事件导致的治疗中止 | 1 (6.3) | 5 (35.7) |

研究结论

- 研究表明，对于既往接受过四线标准治疗后进展的患者，瑞派替尼加量治疗或联合治疗均可能带来额外的临床获益。
- 与联合治疗相比，瑞派替尼加量治疗的PFS在数值上更优（mPFS 6.7个月 vs 3.3个月），同时具有更优的安全性特征，因不良事件导致的治疗中止率更低（6.3% vs 35.7%）。
- 据我们所知，这是首次在四线标准治疗失败的患者中，直接比较瑞派替尼加量与瑞派替尼联合舒尼替尼的研究。然而，鉴于样本量较小，上述结果仍需谨慎解读，仍需更大规模的前瞻性研究进一步验证。

围术期治疗策略优化

- DEEPSARC研究显示，真实世界大样本证实高危GIST患者辅助治疗显著改善生存，而中低危患者未见明显获益。
- 原研对比仿制伊马替尼新辅助治疗数据显示，仿制伊马替尼在肿瘤退缩率、OS、RFS方面与原研等效，可支持临床经济可持续选择。

晚期治疗的新型靶向药物与联合方案的临床证据更新

新药Velzatinib展现持续抗肿瘤活性

- Velzatinib (IDRX-42) 一线/二线治疗展现出高缓解率 (1L uORR 65%，2L uORR 40%) 和持久疗效，安全性良好。且在各治疗线中均显示强劲且持久的临床活性，基线ctDNA未检测到KIT/PDGFRA突变的患者疾病进展风险较低，治疗可显著清除ctDNA。
- 目前，Velzatinib头对头对比舒尼替尼用于伊马替尼经治二线治疗的StrateGIST 3研究 (III期)，正在全球19个国家160个中心招募中。

多机制联合治疗策略，从双TKI协同到表观遗传联合探索耐药突破路径

- PEAK研究 (Bezuclastinib+舒尼替尼) 显示双TKI联合较单药PFS显著延长 (16.5 vs 9.2个月)，疾病进展风险降低50%，ORR 46%，且未增加关键毒性。
- Ziftomenib联合伊马替尼：menin抑制剂通过表观遗传下调KIT表达，在伊马替尼耐药GIST模型中显示抗肿瘤活性，早期临床研究进行中。

瑞派替尼贯穿不同治疗阶段的临床价值与应用拓展

- 瑞派替尼术前治疗：伊马替尼治疗失败后潜在可切除GIST患者术前使用瑞派替尼治疗，ORR达40%，R0切除率65%，术后NED率92.9%，并有效实现手术降期，安全性可控。
- 瑞派替尼加量 vs 联合舒尼替尼 (四线后)：标准剂量进展后加量治疗PFS数值更优 (6.7 vs 3.3个月)，安全性更好，治疗中止率低。

Thank You !