

精粹速递 引领前沿

2024 ESMO胃肠间质瘤治疗新进展




孙小峰 教授

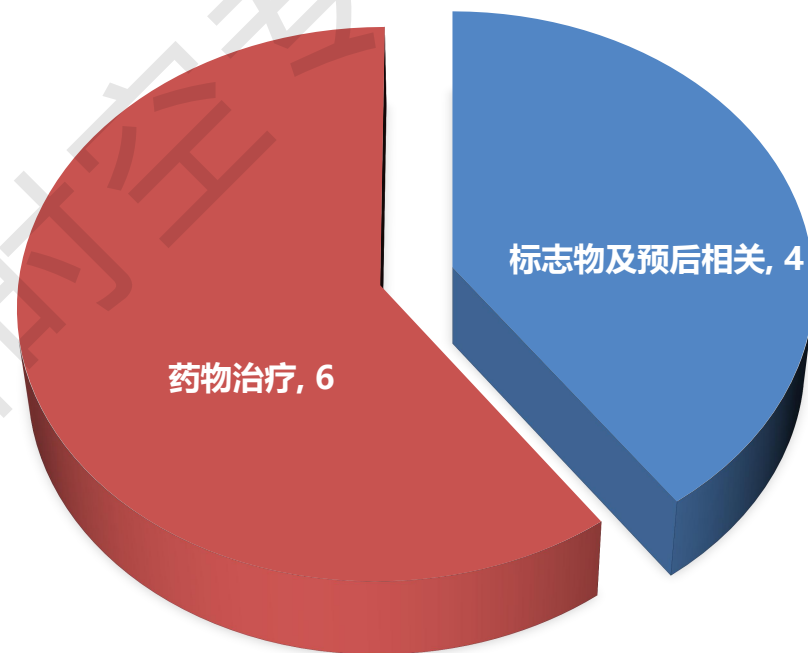
江苏省肿瘤医院

Translating science into better cancer patient care

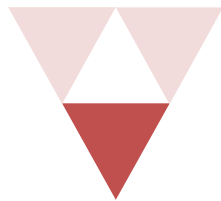
更好的诊疗来自科学向实践的转化

2024年欧洲肿瘤内科学会年会(ESMO)胃肠间质瘤报道精选一览

-  **会议时间:** 2024年9月13日-17日
-  **会议地点:** 西班牙 巴塞罗那
-  **胃肠间质瘤报道精选:** 10篇



目录



/01 常见基因突变GIST药物治疗新进展

/02 少见基因突变GIST药物治疗新进展

GIST 新时空 专栏

伊马替尼在晚期GIST患者中的真实世界疗效：LRG登记注册

◆ 研究背景

- 伊马替尼(Imatinib, IM)作为GIST的标准治疗已有20多年，关键试验结果显示中位无进展生存期(mPFS)约为2年。
- 我们对最大的注册中心之一进行了最新的回顾分析，以评估IM在真实世界中治疗晚期/转移性GIST患者有效性，并特别分析了分子亚型。

◆ 研究方法

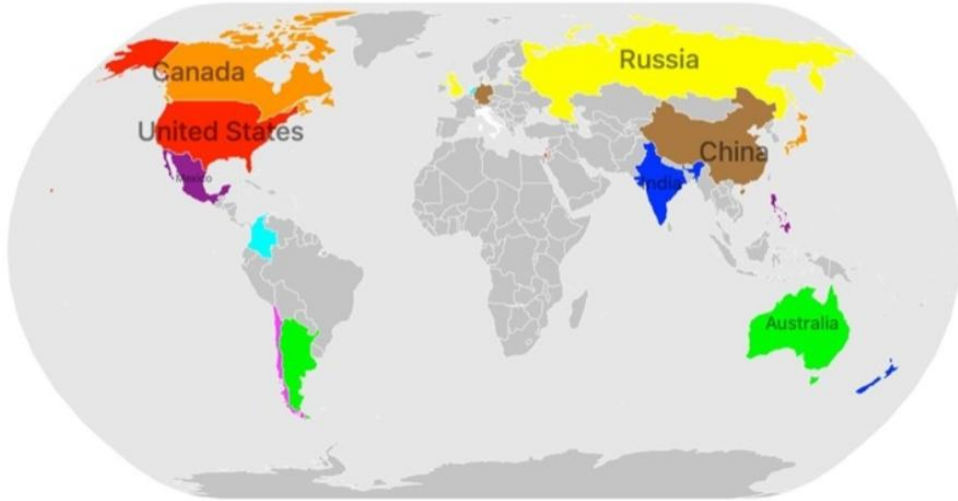
- 对Life Raft Group(LRG)注册的患者资料进行回顾，包括人口统计学、肿瘤位置、突变状态和治疗史。

◆ 突变和伊马替尼敏感性

基于IM敏感性的基因突变分类			
IM-敏感 (n=565)	IM-中度敏感 (n=119)	IM-不敏感 (n=110)	未知 (n=641)
KIT外显子11 (n=536)	KIT外显子9 (n=119)	PDGFRA外显子18 D842V (n=11)	未检测/未知 (n=633)
KIT外显子13 (n=13)		NF1 (n=7)	KIT外显子17 (n=5)
KIT外显子8 (n=1)		BRAF (n=3)	PDGFRA外显子18 NFC (n=3)
PDGFRA外显子12 (n=5)		SDHX (n=41)	
PDGFRA外显子14 (n=1)		野生型 (n=46)	
PDGFRA外显子18非D842V (n=8)			

人口统计学资料和特征

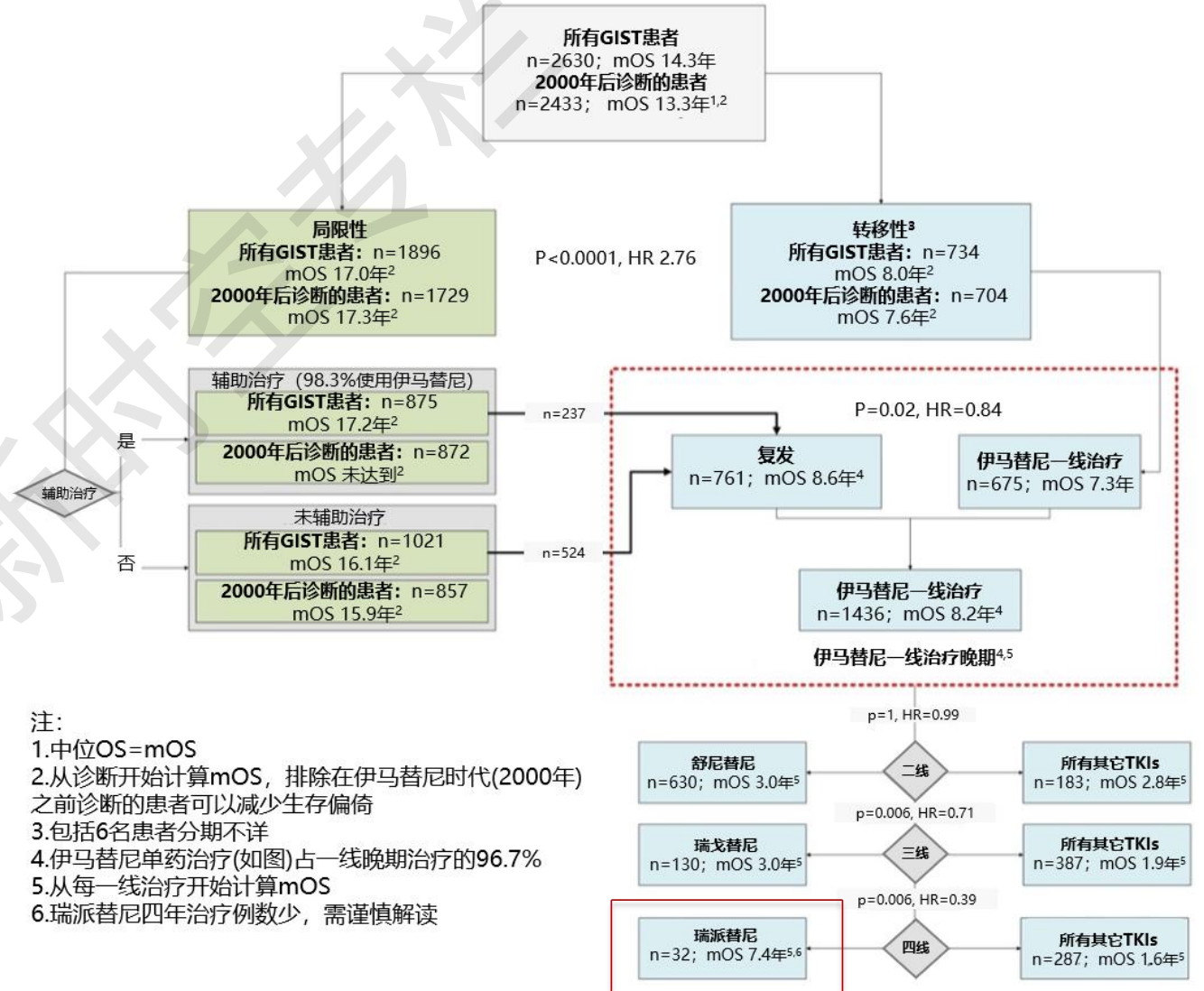
受试者所在的国家



		IM治疗	IM未治疗	总和
性别	女	675	721	1396
	男	761	473	1234
诊断时年龄	< 15	16	19	35
	15 - < 40	259	183	442
	40 - < 65	923	755	1678
	65 - 75	205	202	407
	> 75	31	33	64
	未知	2	2	4
诊断时分期	局部	761	1135	1896
	转移	675	59	734
种族	美国印第安人	1	3	4
	阿拉伯人	7	6	13
	亚洲或太平洋岛人	64	78	142
	黑人, 非西班牙裔	34	28	62
	黑人, 西班牙裔	4	5	9
	拉美裔	86	71	157
	白人, 非西班牙裔	776	828	1604
未知	464	175	639	
IM敏感性	IM-敏感	565	486	1051
	IM-中度敏感	119	61	180
	IM-不敏感	109	179	288
	未知	643	468	1111
辅助治疗	未辅助治疗	1199	554	1753
	辅助治疗	237	640	877

国家	比例
美国	72.3%
加拿大	4.9%
英国	2.4%
澳大利亚	2.4%
荷兰	2.1%
印度	1.2%
智利	1.1%
墨西哥	1%
德国	0.7%
意大利	0.5%
以色列	0.4%
日本	0.4%
俄罗斯	0.3%
新西兰	0.4%
阿根廷	0.4%
哥伦比亚	0.4%
菲律宾	0.2%
中国	0.2%
未知	3.5%
其它	6.0%

疾病治疗详情概览



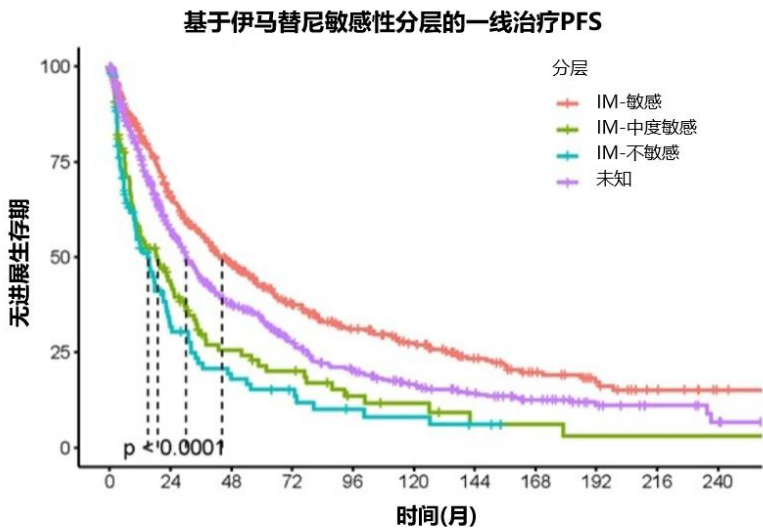
注:

- 1.中位OS=mOS
- 2.从诊断开始计算mOS, 排除在伊马替尼时代(2000年)之前诊断的患者可以减少生存偏倚
- 3.包括6名患者分期不详
- 4.伊马替尼单药治疗(如图)占一线晚期治疗的96.7%
- 5.从每一线治疗开始计算mOS
- 6.瑞派替尼四年治疗例数少, 需谨慎解读

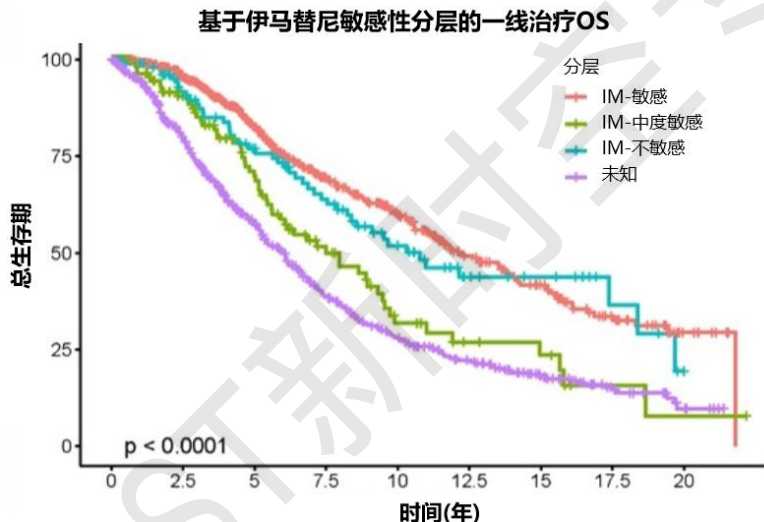
突变状态显著影响了晚期GIST的生存, IM-敏感队列mOS超过12年, mPFS为m3.6年

- 这项研究采用了LRG登记的数据, 是伊马替尼治疗晚期/转移性GIST疗效的最大的真实世界分析之一。结果证实**突变分析**在指导晚期GIST患者的治疗决策和改善预后方面的重要作用。
- LRG通过其全面的患者登记在推进GIST研究方面发挥着重要作用, GIST团体的持续贡献对于完善我们对于治疗策略的制定和加强以获得更好的结果是非常宝贵的。

PFS & OS

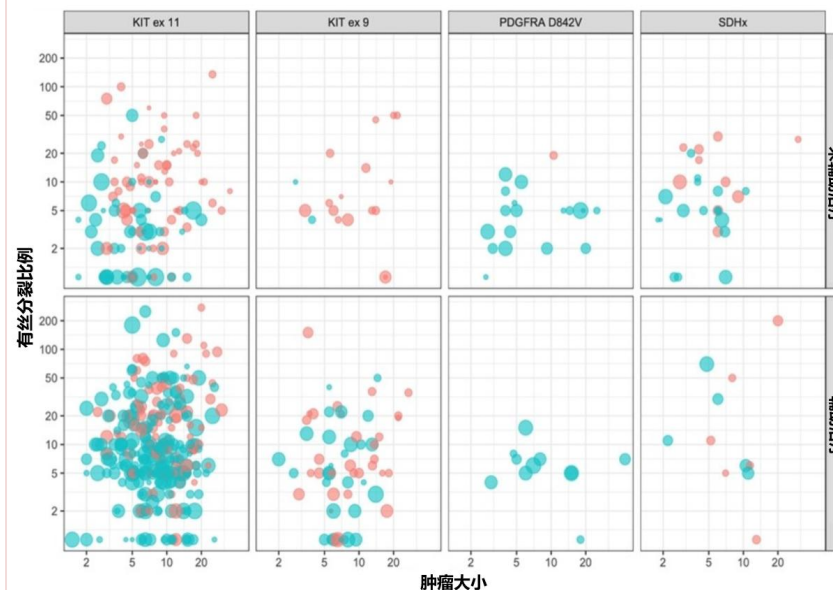


IM敏感度 (n)	mPFS (月)	P值	风险比 HR	95% CI HR
敏感 (565)	44.2	Reference	1	-
中度敏感 (119)	18.8	< 0.00001	2	1.58 – 2.53
不敏感 (110)	15	< 0.00001	2.51	1.92 – 3.27
未知 (641)	30.1	< 0.0001	1.36	1.17 – 1.59



IM敏感度 (n)	mOS (月)	P值	风险比 HR	95% CI HR
敏感 (565)	145.4	Reference	1	-
中度敏感 (119)	95.4	< 0.00001	1.85	1.38 – 2.48
不敏感 (110)	129.3	< 0.016	1.51	1.08 – 2.12
未知 (641)	71.3	< 0.0001	2.24	1.88 – 2.68

无复发生存期(RFS)



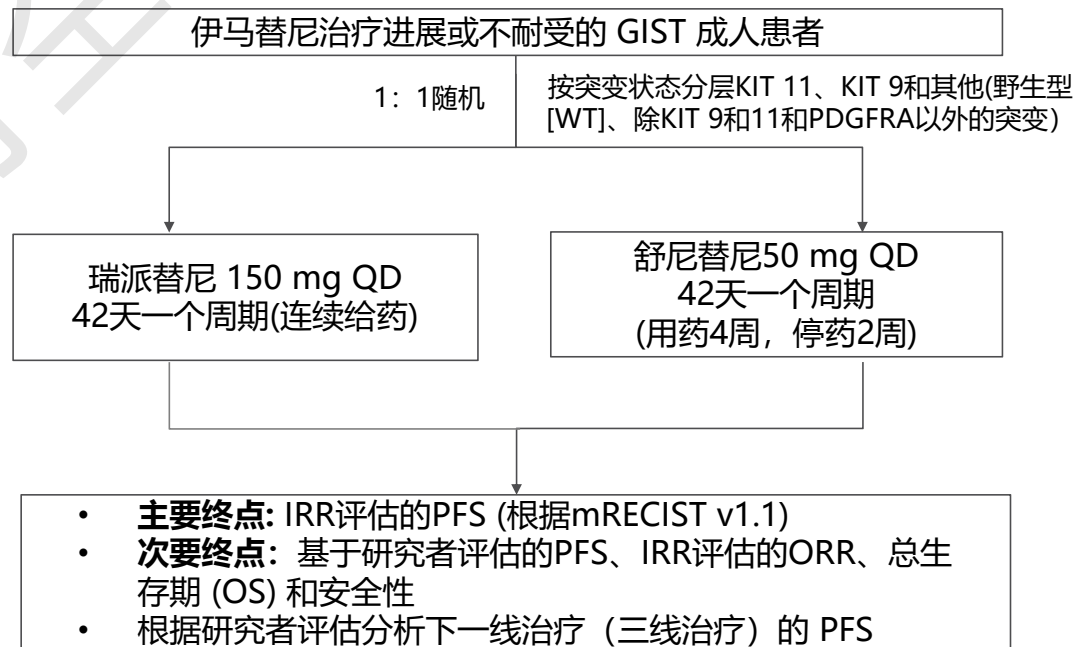
	数量	复发	mRFS (年)	复发	无复发生存时间
KIT外显子11	240	123	2.8	● 已复发	● 5
KIT外显子9	33	27	1.6	● 未复发	● 10
PDGFRA D842V	31	4	NA		● 15
SDHx	49	24	5.3		● 20

中国晚期GIST患者中瑞派替尼 vs 舒尼替尼II期研究长期随访更新结果

研究背景

- 主要分析（数据截止日期：2022年07月20日）显示，在中国晚期GIST患者中，瑞派替尼的总体疗效与舒尼替尼相当且安全性更好，且在KIT 11突变患者中，与舒尼替尼相比，瑞派替尼提供了更具有临床意义的获益²
 - 在KIT 11人群中(n=70)：**独立影像审查评估显示，瑞派替尼组的mPFS长于舒尼替尼组（风险比[HR]0.46；名义p值=0.03；瑞派替尼组mPFS未达到[NR]，舒尼替尼组为4.9个月）。研究者评估的**瑞派替尼组的PFS长于舒尼替尼组（mPFS分别为13.8个月和7.0个月；HR 0.55；名义p = 0.08）。**
 - 在所有患者人群 (n=108) 中：**瑞派替尼组与舒尼替尼组的mPFS相当（IRR评估的mPFS：10.3 vs 8.3个月；研究者评估的mPFS：8.6 vs 8.3月）。
- 在主要分析时OS数据还远不成熟。
- 在此，我们报告了该研究在进一步随访2年后的更新分析，包括最新的OS分析以及对下一线治疗的PFS的探索性分析。

- 研究设计：**INTRIGUE研究桥接研究¹—II期、随机、对照、开放标签、多中心
- 研究目的：**报告瑞派替尼 vs 舒尼替尼用于既往接受过伊马替尼治疗的中国晚期GIST患者的长期随访更新数据
- 疗效分析：**
 - AP ITT 人群：所有随机化患者
 - Ex11 ITT 人群：随机化时携带 KIT 外显子11突变的患者
- 未预先规定统计检验；列出用于描述性目的的名义p值



数据截止日期是2024年08月05日

NCT04633122

1. Bauer S, et al. J Clin Oncol. 2022;40:3918-28. 2.Li, J, et al. Eur J Cancer. 2023;196: 113439

Jian Li, et al. 2024 ESMO. Poster #1759P

以上信息涉及尚未在中国获批的产品/适应症。此信息仅作参考用途，不应被理解为这些产品/适应症在中国获批或注册

患者基线：治疗分组和接受下一线治疗的情况

后续抗肿瘤治疗

- 108例患者随机接受瑞派替尼 (n=54) 或舒尼替尼 (n=54) 治疗：其中有10例 (9.3%; AP ITT人群) 仍在接受治疗，瑞派替尼组和舒尼替尼组分别有6/54例 (11.1%) 和4/54例 (7.4%)。
- 研究治疗中止后，76.9%(83/108) 的患者接受下一线治疗：
 - 瑞派替尼组42例患者接受了下一线治疗，其中舒尼替尼是最常见的三线治疗 (81.0%， 34/42)
 - 舒尼替尼组41例患者接受下一线治疗，瑞戈非尼是最常见的三线治疗 (58.5%， 24/41)

AP ITT 人群		
按治疗线数随访	瑞派替尼 N=54	舒尼替尼 N=54
三线治疗, n(%)	77.8% (42/54)	75.9% (41/54)
舒尼替尼	81.0% (34/42)	/
瑞派替尼	/	14.6% (6/41)
瑞派替尼 + 伊马替尼	2.4% (1/42)	/
瑞戈非尼	4.8% (2/42)	58.5% (24/41)
伊马替尼	9.5% (4/42)	12.2% (5/41)
舒尼替尼 + 伊马替尼	2.4% (1/42)	2.4% (1/41)
伊马替尼 + 阿帕替尼	/	2.4% (1/41)
安罗替尼	/	2.4% (1/41)
达沙替尼	/	2.4% (1/41)
中药抗肿瘤治疗	/	4.9% (2/41)
四线治疗, n(%)	42.6% (23/54)	42.6% (23/54)
舒尼替尼	8.7% (2/23)	4.4% (1/23)
瑞派替尼	4.4% (1/23)	47.8% (11/23)
瑞戈非尼	69.6% (16/23)	21.7% (5/23)
伊马替尼	4.4% (1/23)	13.0% (3/23)
瑞戈非尼 + 舒尼替尼	4.4% (1/23)	/
舒尼替尼 + 阿伐替尼	4.4% (1/23)	/
瑞戈非尼 + 伊马替尼	/	8.7% (2/23)
瑞派替尼 + 舒尼替尼	/	4.4% (1/23)
中药抗肿瘤治疗	4.4% (1/23)	/
≥5线治疗, n(%)	16.7% (9/54)	18.5% (10/54)

患者分布

患者数, n(%)	AP ITT 人群		
	瑞派替尼(N=54)	舒尼替尼(N=54)	总计 (N=108)
研究治疗			
进行中的治疗	11.1% (6/54)	7.4% (4/54)	9.3% (10/108)
治疗中止	88.9% (48/54)	92.6% (50/54)	90.7% (98/108)
研究治疗中止的主要原因			
疾病进展	75.0% (36/48)	68.0% (34/50)	71.4% (70/98)
AE	10.4% (5/48)	12.0% (6/50)	11.2% (11/98)
死亡	4.2% (2/48)	6.0% (3/50)	5.1% (5/98)
其他 ^a	10.4% (5/48)	14.0% (7/50)	12.2% (12/98)

^a 治疗中止的其他原因包括撤回知情同意、失访、不依从研究药物、医生决定和其他未指明的原因。

OS结果：在整体人群和KIT 11人群中，瑞派替尼优于舒尼替尼



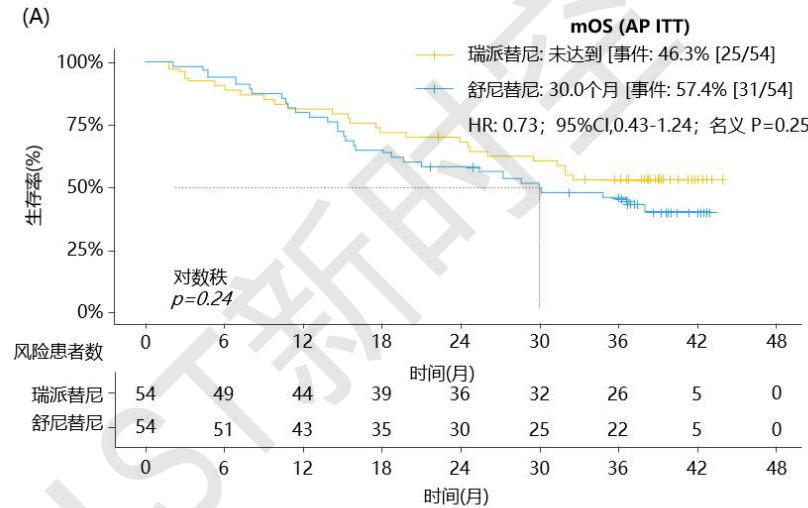
OS分析

- 瑞派替尼组和舒尼替尼组OS分析的中位随访时间分别为34.6个月(95%CI, 25.0-32.2)和27.9个月(95%CI, 22.4-29.4)：AP人群中发生了56起OS事件(51.9%)，其中**28.7%(31/108)在接受四线治疗前死亡**

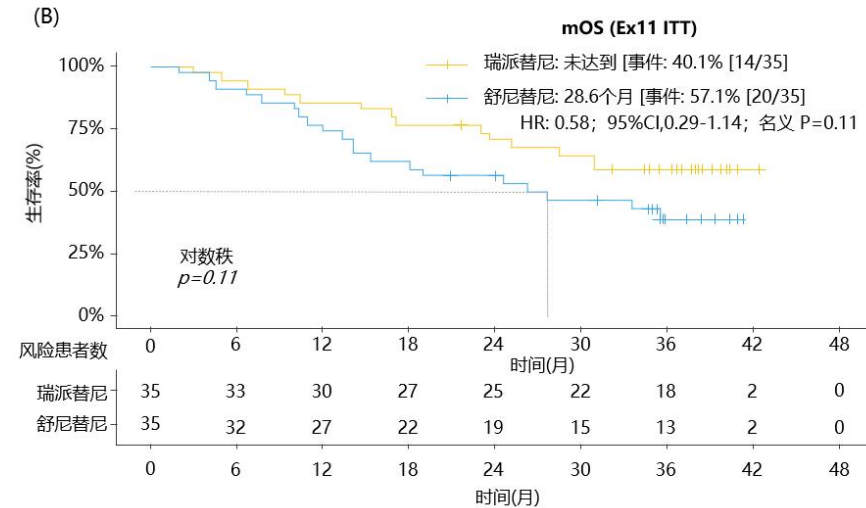
所有ITT人群			
	瑞派替尼 (N=54)	舒尼替尼 (N=54)	合计 (N=108)
死亡	46.3% (25/54)	57.4% (31/54)	51.9% (56/108)
四线治疗前死亡	25.9% (14/54)	31.5% (17/54)	28.7% (31/108)
死亡前未接受过瑞派替尼治疗	0	35.2% (19/54)	35.2% (19/54)
死亡前未接受过舒尼替尼治疗	13.0% (7/54)	0	13.0% (7/54)

所有人群和KIT外显子11突变人群的OS

- 更新的 OS 分析显示，在 Ex11 ITT 人群中瑞派替尼优于舒尼替尼，瑞派替尼组 vs 舒尼替尼组的 mOS 为：
 - 在 AP ITT 人群中：**未达到 (NR) vs 30.0个月**；HR 0.73；95%CI, 0.43-1.24；名义 P 值=0.25
 - 在 Ex11 ITT 人群中：**NR vs 28.6个月**；HR: 0.58；95%CI, 0.29-1.14；名义 P 值 = 0.11



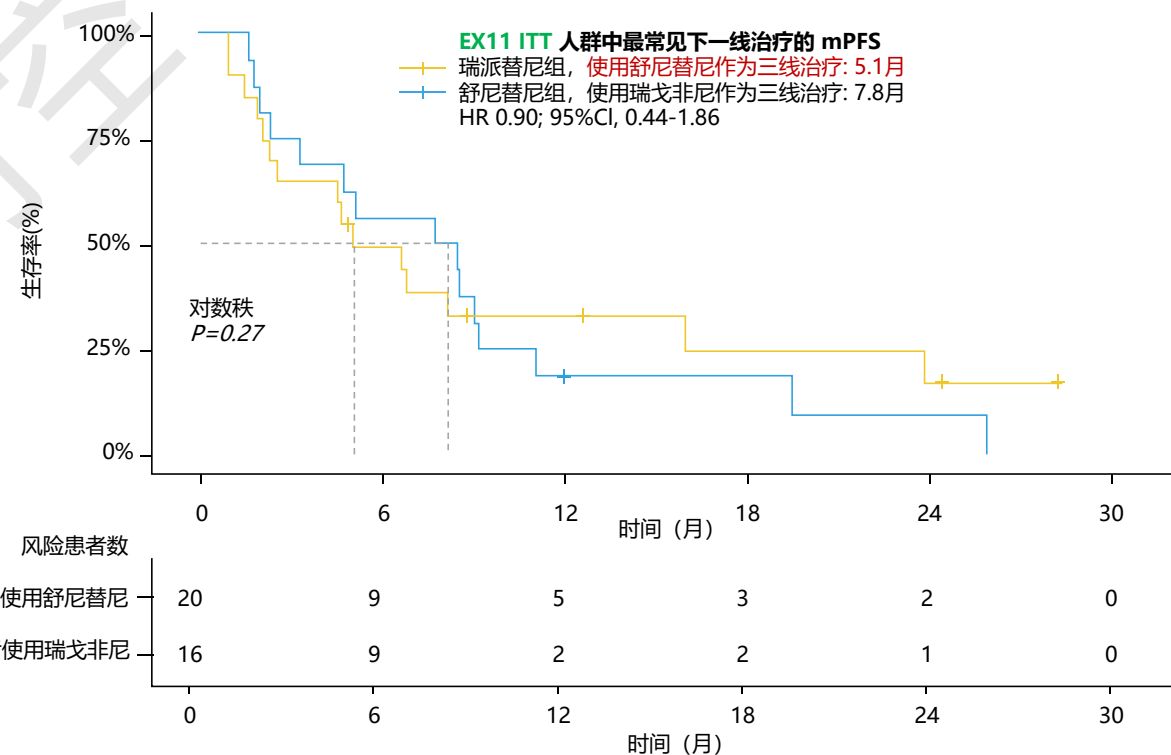
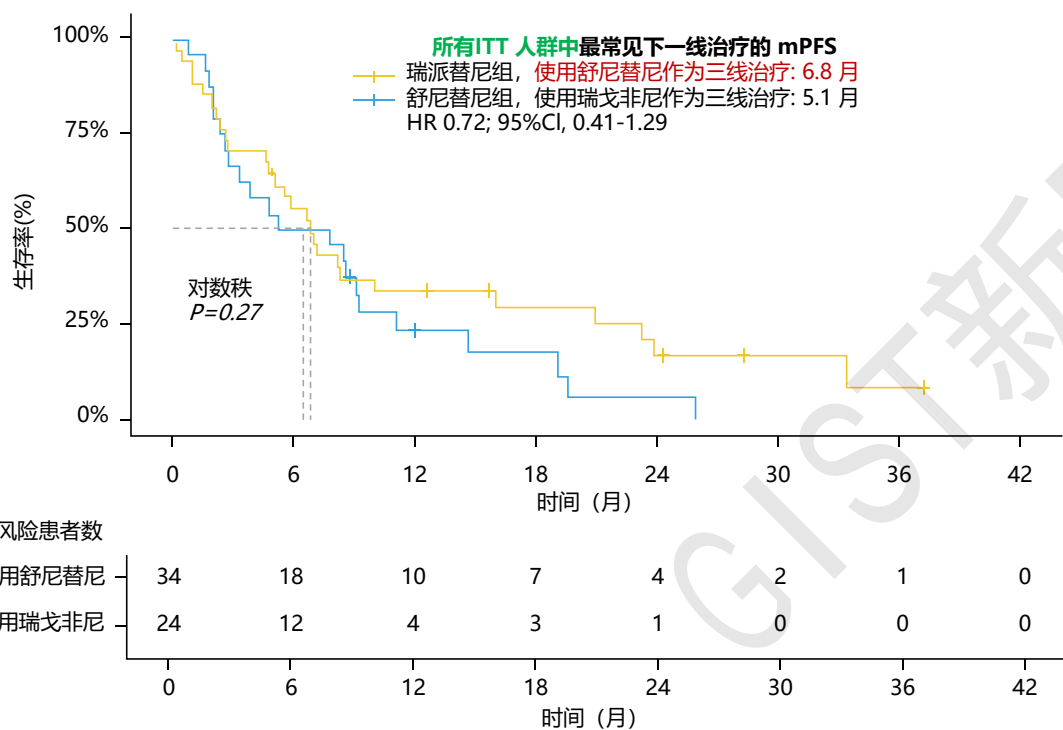
生存率	所有 ITT 人群	
	瑞派替尼 N=54	舒尼替尼 N=54
12个月OS率	81.48%	79.63%
24个月OS率	68.47%	57.41%
36个月OS率	53.25%	45.44%
42个月OS率	53.25%	39.62%



生存率	Ex 11 ITT 人群	
	瑞派替尼 N=35	舒尼替尼 N=35
12个月OS率	85.71%	77.14%
24个月OS率	74.18%	57.14%
36个月OS率	59.34%	44.22%
42个月OS率	59.34%	39.80%

治疗组之间下一线治疗的PFS相似，瑞派替尼二线治疗不影响三线治疗的疗效

- 按随机分配的瑞派替尼组与舒尼替尼组的下一线治疗PFS相似：AP ITT人群为 6.8 vs 5.6个月 (HR 0.81; 95%CI, 0.50-1.30) , KIT 11人群为 6.4 vs 6.8个月 (HR 1.01; 95%CI, 0.55-1.84)
- 瑞派替尼组接受三线舒尼替尼作为下一线治疗的PFS与舒尼替尼组接受三线瑞戈非尼治疗的患者PFS相当 (AP ITT人群: 6.8 vs 5.1个月, HR 0.72; 95%CI, 0.41-1.29; Ex11 ITT人群: 5.1 vs 7.8个月, HR 0.90; 95%CI, 0.44-1.86;)
- 在本研究中，**舒尼替尼作为三线治疗的mPFS与舒尼替尼作为二线治疗的历史数据在数值上相似，表明舒尼替尼的疗效可能与治疗顺序无关。**



晚期胃肠间质瘤二线靶向治疗的模式和结局：一项前瞻性、多中心、真实世界研究

研究背景

- 对于不可切除或转移性GIST患者，舒尼替尼是标准的二线治疗方案。而INTRIGUE研究表明¹，瑞派替尼与舒尼替尼的疗效相当，并且具有良好的安全性。
- 这项前瞻性、多中心、观察性研究 (NCT05440357) 旨在探索一线治疗疾病进展或不耐受的 GIST 患者的二线靶向治疗模式和临床结局。

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。
- 计划入组共**100例**患者。主要终点是PFS，由研究者使用mRECIST1.1进行评估。次要终点包括安全性、ORR和OS。
- 入组正在进行中，分析数据的截止日期为2024年08月30日。

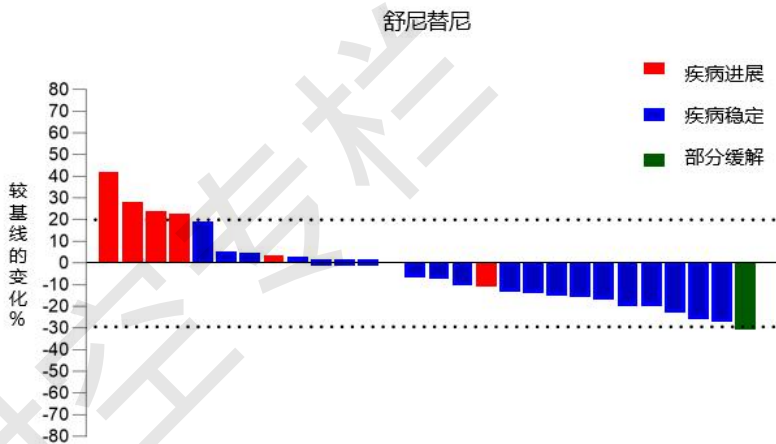
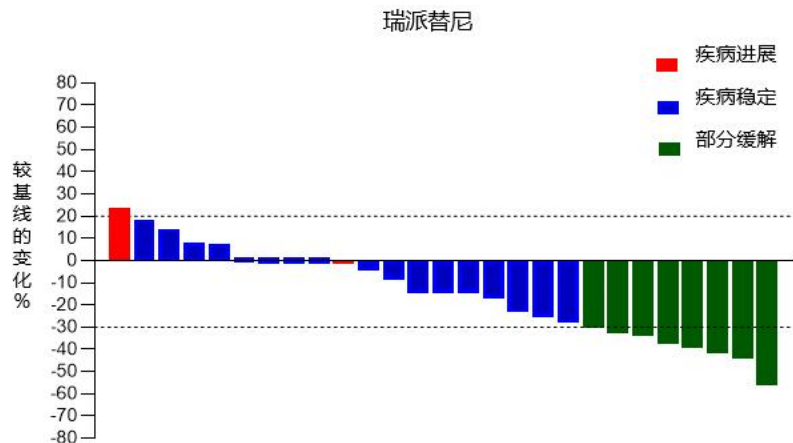
基线特征

- 2022年10月以来，共有84例患者入组；数据截止时，60例患者已完成至少一次疗效评估。

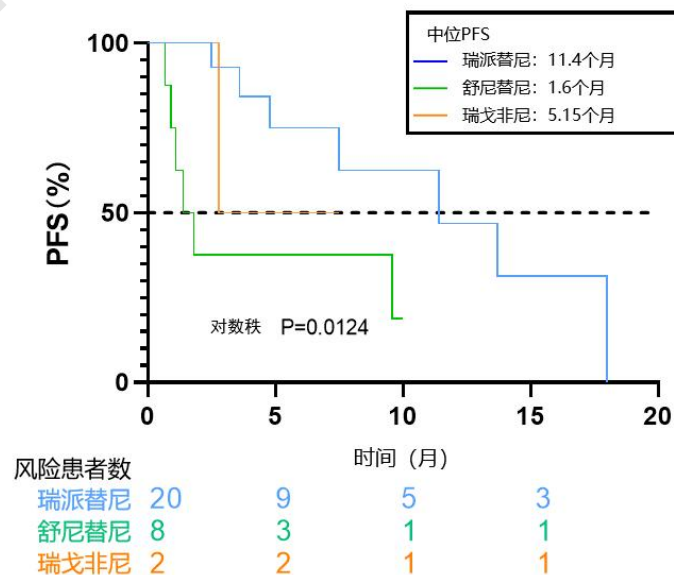
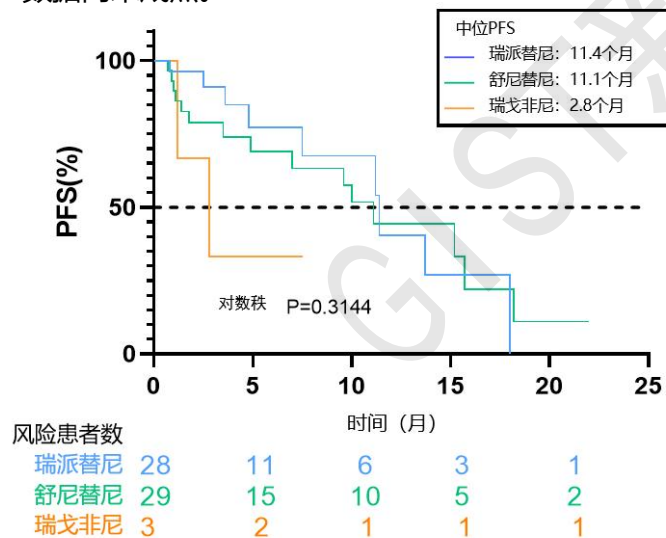
特征	瑞派替尼 (n=28)	舒尼替尼 (n=29)	瑞戈非尼 (n=3)
年龄, 岁, 中位值 (范围)	65(28-79)	57(30-76)	59(54-64)
性别, 男性, n (%)	17(61%)	20(69%)	1(33%)
ECOG 状态评分, n (%)			
0	17(61%)	11(38%)	0
1	5(18%)	16(55%)	3(100%)
2	6(21%)	2(7%)	0
原发肿瘤部位, n (%)			
胃	11(39%)	4(14%)	1(33%)
小肠	13(46%)	21(72%)	2(67%)
其他	4(14%)	4(14%)	0
转移部位, n (%)			
腹腔	24(86%)	28(97%)	3(100%)
肝脏	14(50%)	10(34%)	0
其他	2(7%)	2(7%)	2(67%)
原发突变类型, n (%)			
KIT外显子9	1(4%)	15(52%)	1(33%)
KIT外显子11	20(71%)	8(28%)	2(67%)
KIT/PDGFR 野生型	0	1(3%)	0
其他/未知	7(25%)	5(17%)	0
治疗后手术, n (%)	9(32%)	6(21%)	0
最佳缓解, n (%)			
部分缓解	8(29%)	1(3%)	0
疾病稳定	17(61%)	22(76%)	1(33%)
疾病进展	3(11%)	6(21%)	2(67%)
16周疾病控制率, n (%)	11(39%)	14(48%)	1(33%)

疗效：客观缓解率 & PFS

- 瑞派替尼组的客观缓解率为29% (8/28)，舒尼替尼组为3% (1/29)，瑞戈非尼组为 0%。



- 瑞派替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼组的mPFS分别为11.4、11.1和2.8个月 ($p=0.3144$)。在原发KIT 11突变的患者中，瑞派替尼的mPFS为11.4个月，舒尼替尼为1.6个月，瑞戈非尼为5.15个月 ($p=0.0124$)。OS数据尚未成熟。



安全性与研究结论

- 与舒尼替尼相比，瑞派替尼组的任何级别的治疗期间不良事件 (TEAE) 发生率较低。瑞派替尼组的3/4级 TEAEs 发生率也低于与舒尼替尼 (7% vs 34%, $p=0.0206$)。

TEAE	瑞派替尼 (n=28)		舒尼替尼 (n=29)		瑞戈非尼 (n=3)	
	任何级别, n (%)	3/4 级, n (%)	任何级别, n (%)	3/4 级, n (%)	任何级别, n (%)	3/4 级, n (%)
疲劳	11(39%)	0	12(41%)	0	1(33%)	0
恶心	3(11%)	0	6(21%)	0	0	0
呕吐	2(7%)	0	6(21%)	1(3%)	0	0
腹痛	5(18%)	0	3(10%)	0	1(33%)	0
腹泻	2(7%)	0	12(41%)	2(7%)	1(33%)	0
便秘	10(36%)	0	2(7%)	0	0	0
肌肉痛	14(50%)	0	10(34%)	0	2(67%)	0
口腔炎	4(14%)	0	6(21%)	1(3%)	1(33%)	0
高血压	1(4%)	1(4%)	13(45%)	3(10%)	1(33%)	1(33%)
脱发	17(61%)	0	3(10%)	0	0	0
掌跖红肿综合征	9(32%)	1(4%)	13(45%)	6(21%)	2(67%)	1(33%)
皮疹	7(25%)	0	6(21%)	0	0	0
贫血	3(11%)	0	5(17%)	1(3%)	0	0
白细胞减少	0	0	11(38%)	3(10%)	1(33%)	0
中性粒细胞减少	0	0	10(34%)	1(3%)	0	0
血小板减少	1(4%)	0	6(21%)	0	0	0
淋巴细胞减少	1(4%)	0	4(14%)	0	0	0
乳酸脱氢酶升高	1(4%)	0	11(38%)	0	3(100%)	0
γ-谷氨酰转肽酶升高	0	0	1(3%)	0	2(67%)	0
肌酐升高	0	0	1(3%)	0	1(33%)	0
蛋白尿	0	0	2(7%)	0	0	0

研究结论

- 本研究是首个前瞻性、多中心、真实世界的研究，旨在比较不同二线靶向药物在晚期GIST中的疗效。
- 初步结果表明，舒尼替尼对于原发KIT外显子11突变的患者可能疗效较差，而瑞派替尼可能为这类人群提供更大的临床获益。

AXAGIST: 阿维鲁单抗联合阿昔替尼用于标准治疗失败的不可切除/转移性GIST的一项II期、单臂研究

研究背景

- 对GIST免疫谱的研究表明，肿瘤浸润性免疫细胞和基因表达模式与免疫检查点抑制剂的反应有关。
- VEGF受体(VEGFR)抑制剂具有免疫调节作用，包括增强免疫细胞对肿瘤的浸润和降低髓源性抑制细胞的免疫抑制作用。
- 联合VEGFR和PD-L1抑制剂可能具有协同作用并增强两种治疗的疗效。
- 阿昔替尼是一种口服的多靶点激酶抑制剂(MKI)，靶向VEGFR1-3、KIT和PDGFR α/β 。阿维鲁单抗是一种全人源IgG1和抗PD-L1的单克隆抗体。
- 选择联合用药是基于阿昔替尼和阿维鲁单抗在肾细胞癌研究中良好的安全性。

Pantaleo et al. *Oncoimmunology*. 2019;8(9): e1617588., Roland et al. *PLoS One* 2009;4(11):e7669-e7669. Rahma et al. *Clin Cancer Res*. 2019 Sep 15;25(18):5449-57; Yi et al. *Mol Cancer*. 2019 Mar 30;18(1):60. Motzer et al. *N Engl J Med* 2019;380:1103-1115

研究设计: 研究者发起的II期研究, 旨在评估阿昔替尼与阿维鲁单抗联合使用的有效性和安全性

- 转移性/晚期不可切除GIST
- 入组前3个月内疾病进展
- ECOG PS ≤ 2
- 既往使用伊马替尼和舒尼替尼治疗
- 既往未使用过阿昔替尼和阿维鲁单抗治疗

n = 58

阿昔替尼 5 mg po BID*
+
阿维鲁单抗 10 mg/kg iv
Q2W*

*最长治疗时间为2年

主要终点:

- 基于RECIST 1.1标准评估的3月-PFS率

次要终点:

- 无进展生存期(PFS)
- 总生存期(OS)
- 客观缓解率(ORR)
- 疾病控制率(DCR)
- 缓解持续时间
- 安全性 (NCI CTCAE v 4.0)

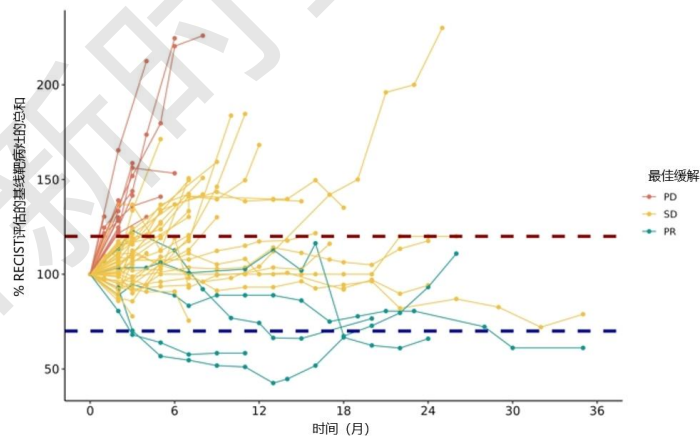
研究结果：患者基线和疗效

患者基线特征

	患者, n=58
中位年龄, 岁 (范围)	60 (18-80)
女, n (%)	22 (37.8)
ECOG评分, n (%)	
	0 23 (39.7)
	1 35 (60.3)
原发部位, n (%)	
胃	23 (39.7)
十二指肠	4 (6.9)
空肠或回肠	27 (46.6)
结肠/直肠	3 (5.2)
腹膜	1 (1.7)
突变状态, n (%)	
KIT 9	7 (12.1)
KIT 11	37 (63.8)
PDGFRA 非 D842V 18	2 (3.4)
野生型	2 (15.5)
其它	3 (5.2)
既往TKI治疗线数, n(%)	
2	27 (46.6)
3	31 (53.4)

- 从2019年4月到2023年10月, 2个中心共入组58例患者(波兰华沙和波兰博洛尼亚)
- 中位随访时间为27.4个月(范围25.6-NR), 56例患者的安全性和有效性可评估

蜘蛛图, n=56 (可评估患者)

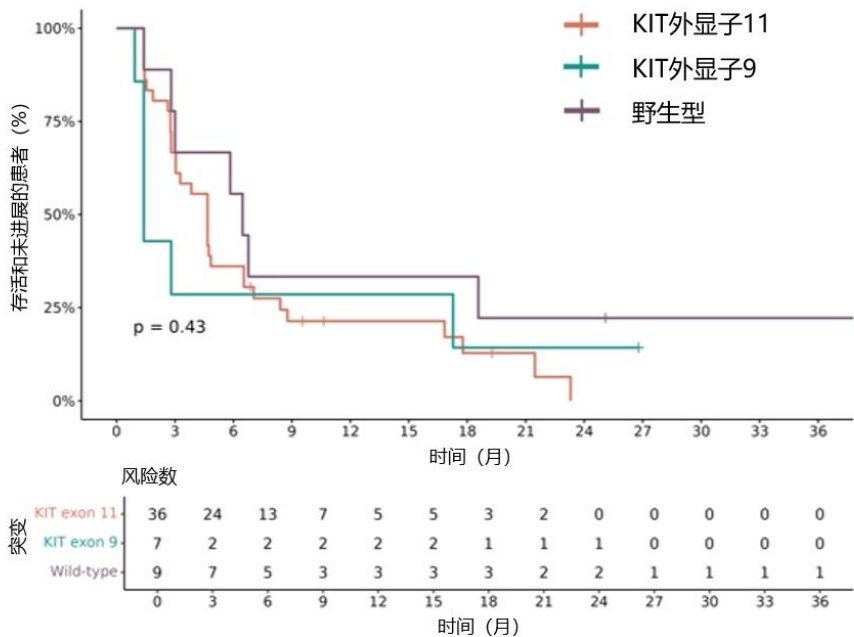


结果	患者 N=56
部分缓解, n(%)	5(8.9)
疾病稳定, n(%)	24(60.7)
疾病进展, n(%)	17(30.4)
疾病控制率, n(%)	39(69.6)
客观缓解持续, 中位-月(95% CI)	18.5(18.3-NR)
3月-PFS率, %	57.1%
PFS, 中位, 月 (95% CI)	4.6 (2.9-6.4)
OS, 中位, 月 (95% CI)	14.2 (9.2-26.3)
在12个月时存活-%	59.3

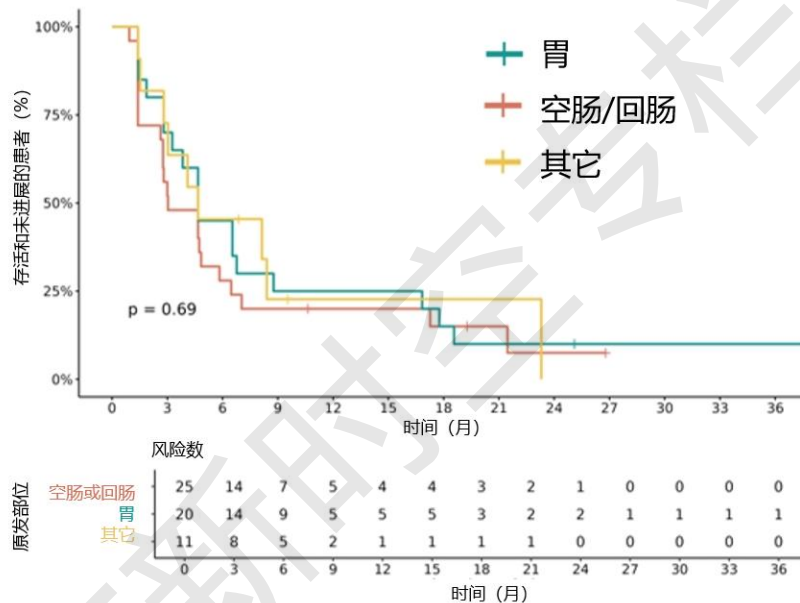
研究结果：亚组PFS和OS



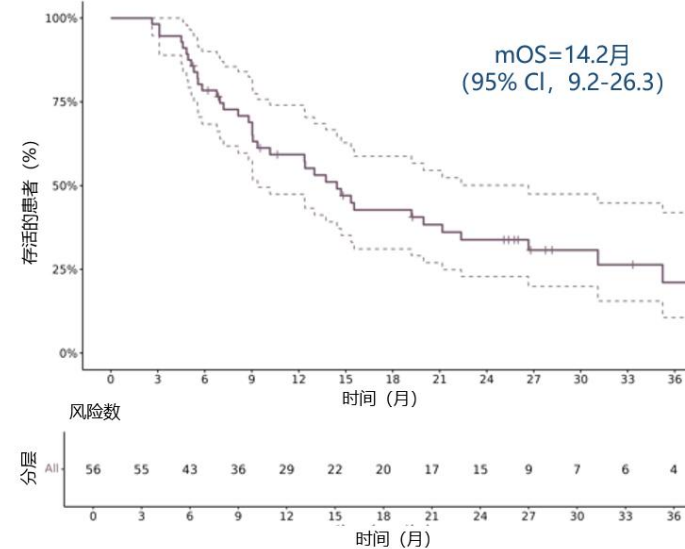
AXAGIST: 不同基因突变的PFS



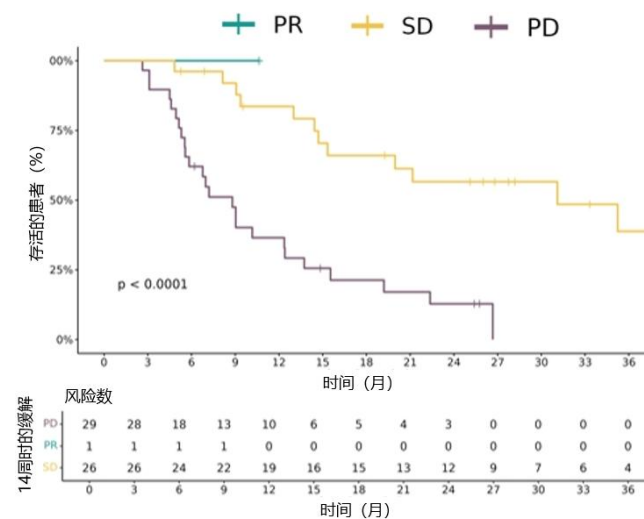
不同原发部位的PFS



所有患者OS

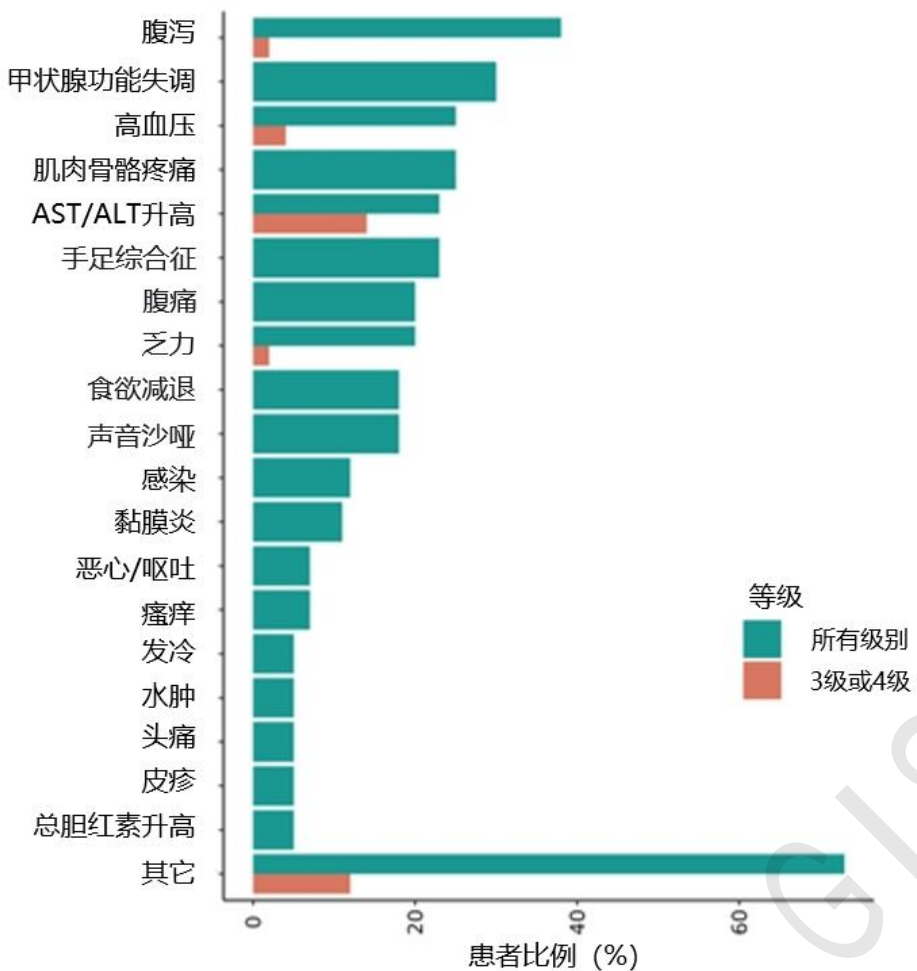


在3个月时不同缓解情况下的OS



突变状态	中位PFS, 月 (95% CI)
KIT外显子11	4.6 (3.0-6.4)
KIT外显子9	1.4 (1.4-NR)
野生型	6.4 (3.0-NR)

原发肿瘤部位	中位PFS, 月 (95% CI)
胃	4.6 (3.2-16.6)
回肠/空肠	3.0 (2.7-6.4)
其它	4.6 (3.0-NR)



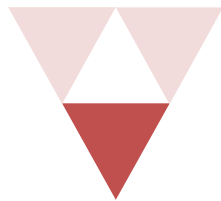
- 53/56例(94.6%)发生任何级别的治疗相关不良事件 (TRAEs) , 主要为1-2级
- 17例 (30.4%) 发生≥3级TRAEs
- 20例 (35.7%) 为免疫治疗相关的不良事件。最常见的irAE为甲状腺功能障碍
- 2例 (3.6%) 因TRAEs导致阿维鲁单抗和阿昔替尼停药
- 无治疗相关的死亡事件

研究结论

- AXAGIST研究是评估免疫检查点抑制剂和多激酶抑制剂联合治疗晚期/转移性GIST患者疗效的最大前瞻性研究。
- 该研究提供了阿昔替尼与阿维鲁单抗联合治疗在GIST患者中的疗效数据, **给一部分患者带来了长期的临床获益。**
- 不良事件的总体发生频率与该联合治疗在其他研究中报告的一致。
- 进一步的相关分析正在进行中, 即使既往经过2或3线治疗, 长期临床获益对患者是至关重要的。

- 通过对LRG登记的伊马替尼及后续药物治疗晚期GIST的疗效进行回顾性分析：
 - 一方面，显示了突变状态显著影响了患者的生存，在IM-敏感的队列显示mOS超过12年，mPFS为3.6年。
 - 另一方面，随着新药的上市，也随之延长了患者的生存时间，从结果中可以看到瑞派替尼四线治疗的mOS可达7.4年；
- 中国二线研究长期随访数据更新结果显示：
 - 与舒尼替尼组相比，瑞派替尼组在KIT 11突变的GIST患者中观察到有临床意义的OS获益趋势（NR vs 28.6个月；HR: 0.58；名义P值=0.11）。
 - 治疗组之间下一线治疗的PFS相当，表明在二线治疗中接受瑞派替尼不影响三线治疗的疗效，舒尼替尼的疗效可能与治疗顺序无关。
- 在真实世界中比较不同二线靶向药物在晚期GIST中的疗效研究表明，瑞派替尼对于原发KIT 11突变的患者可提供更大的临床获益，而舒尼替尼可能疗效有限。
- AXAGIST研究是评估阿维鲁单抗和阿昔替尼治疗晚期GIST患者疗效的最大前瞻性研究，结果证实这两种药物的联合可给一部分患者带来了长期的临床获益。

目录



/01 常见基因突变GIST药物治疗新进展

/02 少见基因突变GIST药物治疗新进展

GIST 新时空 专栏

伊马替尼辅助治疗NF1相关GIST复发的影响： ——法国NETSARC+网络的RECKGIST队列的分析

研究背景

- 伊马替尼辅助治疗(3年)是手术后高危散发型GIST的标准治疗。然而，对于非KIT突变的GIST，辅助治疗的获益尚不明确。
- NF1-GISTs在神经纤维瘤病中不常见，KIT或PDGFRA突变的频率很低(在RECKGIST队列中为5.1%，ESMO 2024. Poster #1761P)。NF1-GISTs的主要致癌驱动因素是NF1基因突变，而伊马替尼辅助治疗对其敏感性尚未被研究。

研究目的

- 本回顾性队列研究的主要目标：
 - 比较辅助治疗组(AG)和监测组(SG)患者的临床特征
 - 研究各组患者在匹配前后的复发情况，以避免潜在的偏倚

研究方法

- 从2008年到2023年，在25个NETSARC+和大学中心，共连续纳入114例接受手术治疗的局部NF1 GIST患者。
- 从手术日期至复发日期计算无复发生存期(RFS)。采用Kaplan-Meier法进行生存分析。对于所有检验， $p < 0.05$ ，具有统计学意义。
- 在AG和SG组之间进行了1:1的倾向性评分和逆概率处理加权匹配(IPTW)，去除潜在的偏倚，

患者特征

- 中位随访时间为6年，66.7%的患者为女性，诊断时的中位年龄为53岁(20-78)。中位最大GIST病灶大小和有丝分裂指数分别为48.0 mm(3-210)和2个有丝分裂/5 mm²(0-75)。
- 在匹配前，AG和SG组在肿瘤大小、有丝分裂计数方面未达到良好平衡，导致Miettinen、Joensuu和RECKGIST分类的风险组别存在差异。在AG组(n=21)中，50%的患者复发，而在SG组(n=93)中，为6.5%。

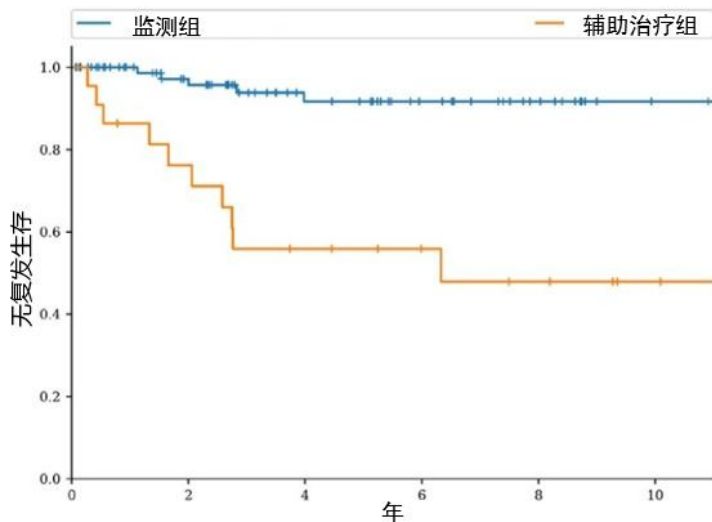
	匹配前			匹配后		
	辅助治疗组	监测组	P	辅助治疗组	监测组	P
合计	21	93	-	15	15	
性别			0.80			0.47
女	14 (66.7%)	57 (61.3%)		9 (60.0%)	6 (40.0%)	
男	7 (33.3%)	36 (38.7%)		6 (40.0%)	9 (60.0%)	
诊断时的年龄 (岁)	55 (22-75)	52 (20-78)	0.2	56 (22-75)	54 (23-73)	0.70
披露模式			0.44			0.99
NF1的随访	5 (23.8%)	28 (30.1%)		2 (13.3%)	2 (13.3%)	
并发症	12 (57.1%)	39 (41.9%)		9 (60.0%)	9 (60.0%)	
其他	4 (19.1%)	26 (28.0%)		4 (26.7%)	4 (26.7%)	
GIST发生部位			0.76			0.99
胃	1 (4.8%)	11 (11.8%)		2 (13.3%)	3 (20.0%)	
十二指肠	5 (23.7%)	24 (25.8%)		4 (26.7%)	5 (33.33%)	
小肠	14 (66.7%)	55 (59.2%)		8 (53.3%)	7 (46.67%)	
未知	1 (4.8%)	3 (3.2%)		1 (6.7%)	0 (0.0%)	
肿瘤大小 (mm)	48 (3-210)	70 (18-220)	0.02	75 (18-220)	53 (3-100)	0.42
有丝分裂	7 (1-40)	2 (0-75)	0.004	8 (1-40)	6 (0-16)	0.86
破裂			0.14			0.15
是	2 (10.5%)	2 (2.3%)		2 (10.0%)	2 (2.2%)	
否	17 (89.5%)	86 (97.7%)		18 (90.0%)	89 (97.8%)	

	匹配前			匹配后		
	辅助治疗组	监测组	P	辅助治疗组	监测组	P
合计	21	93	-	15	15	
GIST突变			0.29			0.48
非KIT/PDGFRα	17 (89.5%)	72 (96.0%)		14 (100.0%)	12 (92.3%)	
KIT/PDGFRα	2 (10.6%)	3 (4.0%)		0 (0.0%)	1 (7.8%)	
Miettinen分类			<0.001			0.77
无	1 (5.9%)	12 (15.4%)		1 (9.1%)	1 (9.1%)	
极低	0 (0.0%)	4 (5.1%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
低	1 (5.9%)	31 (39.7%)		0 (0.0%)	2 (18.1%)	
中高	4 (23.5%)	23 (29.5%)		4 (36.4%)	4 (36.4%)	
高	11 (64.7%)	8 (10.3%)		6 (54.5%)	4 (36.4%)	
Joensuu分类			0.003			0.53
极低	1 (5.0%)	13 (14.8%)		1 (7.1%)	2 (14.4%)	
低	1 (5.0%)	32 (36.4%)		1 (7.1%)	2 (14.4%)	
中	0 (0.0%)	4 (4.5%)		0 (0.0%)	1 (7.0%)	
高	18 (90.0%)	39 (44.3%)		12 (85.8%)	9 (64.2%)	
RECKGIST分类			0.001			0.69
A	2 (10.0%)	32 (35.1%)		2 (14.3%)	3 (20.0%)	
B	10 (50.0%)	50 (55.0%)		7 (50.0%)	9 (60.0%)	
C	8 (40.0%)	9 (9.9%)		5 (35.7%)	3 (20.0%)	

伊马替尼辅助治疗对NF1-GIST患者疗效有限，应避免该类患者进行IM辅助治疗

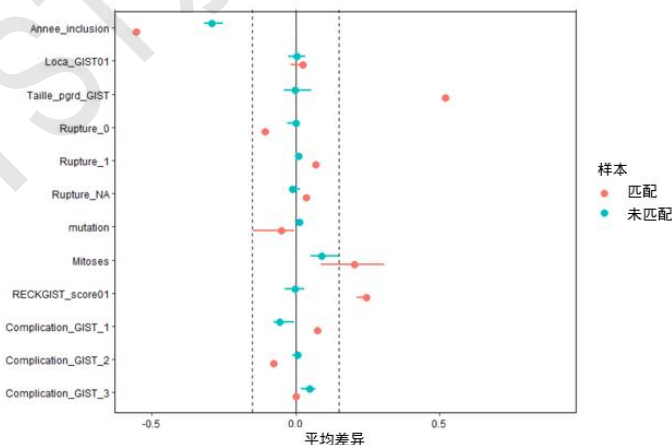
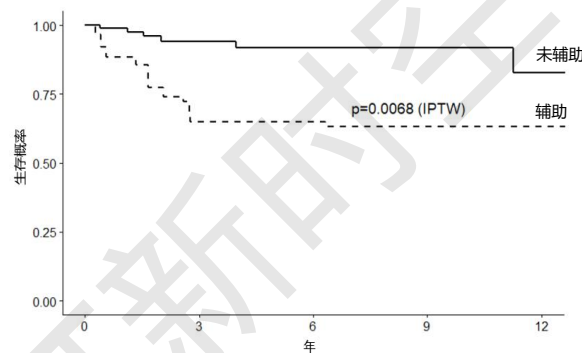
未匹配的10y-RFS

- 未匹配的10年RFS分析显示，**AG组的10年RFS明显较差**(LogRank检验 $p < 0.001$)：
 - AG组 vs SG组的10年RFS率为47.9% (CI95: 23.8-68.6) vs 91.7% (CI95: 80.8-96.5)



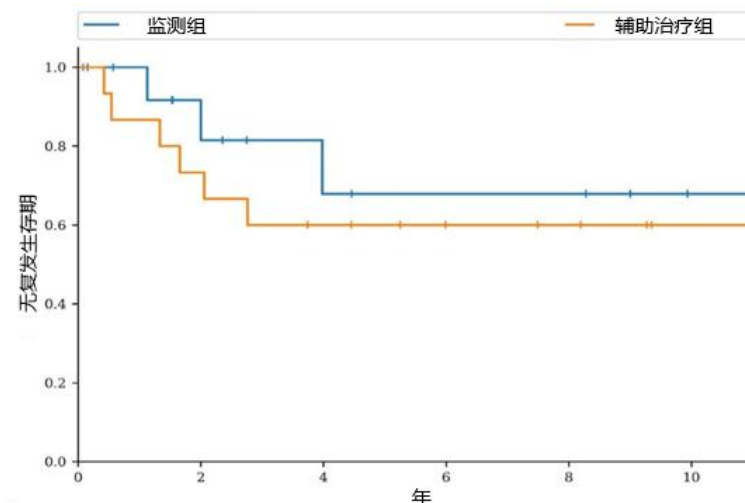
IPTW方法匹配后的RFS和love-plot图

- IPTW不适合匹配患者：
 - 因结果显示AG组仍然预后较差。
 - 匹配困难的原因是伊马替尼治疗的GIST患者通常比接受监测的GIST患者有**更差的预后因素(尤其是有丝分裂计数)**。
- 这也可能反映了**随着时间的推移对这些GIST患者的不同治疗方式**：初始患者接受手术的肿瘤通常更大、有丝分裂计数更高，而后续患者则更早接受治疗(较小的GIST)



1:1匹配后的10y-RFS

- 每组仅有15例患者可以进行最佳的1:1匹配。
- 匹配后，AG和SG组：入组年份($p=0.14$)、肿瘤位置($p=0.99$)、突变状态($p=0.48$)、最大肿瘤大小($p=0.48$)、有丝分裂计数($p=0.86$)和RECKGIST评分C($p=0.88$)均无差异。
- 1:1匹配后，**两组的10y-RFS相似**($p=0.34$)，AG组为60.0% (CI95: 31.8-79.7)，SG组为67.9% (CI95: 28.2-88.8)。



结论

- 伊马替尼辅助治疗对NF1-GIST患者无效，与已知的其在非KIT/PDGFR α 突变的GIST中疗效弱一致，强化ESMO指南的建议，即NF1-GIST患者中无需辅助治疗。
- 在NF1-GIST中明确KIT和PDGFR α 状态可能仍具有价值，因为KIT或非p.D842V PDGFR α 突变的GIST可能从辅助治疗中受益，且必须经多学科肿瘤委员会讨论

奥雷巴替尼(HQP1351)在琥珀酸脱氢酶(SDH)缺陷型GIST患者中的更新疗效结果和潜在作用机制 (MOA)

研究背景

- 本研究 (NCT03594422) 的目的是评估奥雷巴替尼在 ≥ 12 岁GIST和其他实体瘤患者中的安全性和疗效。
- 奥雷巴替尼以30-50 mg的指定剂量隔日一次 (QOD) 口服给药。
- 采用体外抗增殖实验测定奥雷巴替尼在不同SDH缺陷细胞系和人GIST原代细胞中的活性; 进行蛋白免疫印迹分析以探索作用机制。

研究方法

- SDH缺陷型GIST是一种罕见疾病, 治疗选择有限。
- SDH缺陷的致癌机制尚未被阐明。
- 奥雷巴替尼在中国获批用于治疗成人携带或不携带 T315I 突变的TKI耐药慢性期或加速期慢性髓性白血病 (CML), 并在SDH缺陷型GIST中显示出有前景的临床疗效。
- 我们报告 I 期研究更新的疗效数据和转化研究结果。

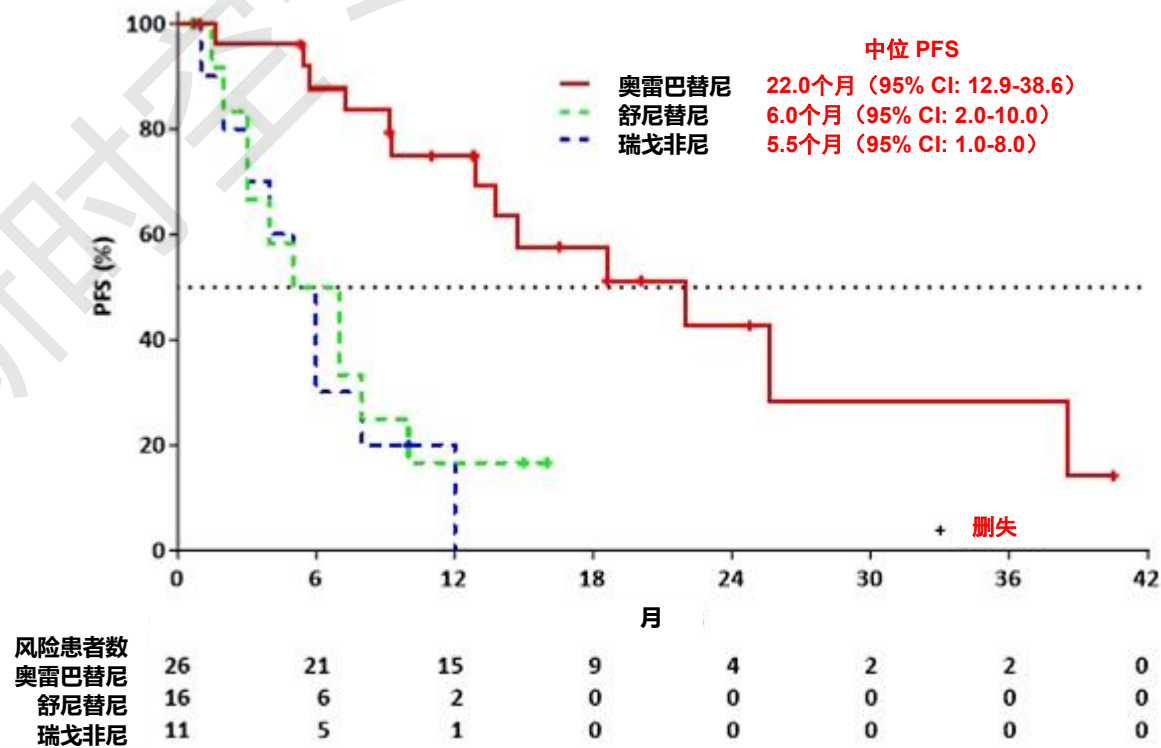
临床研究结果：奥雷巴替尼在SDH缺陷型GIST中显示出持久的临床疗效，为未来在该罕见亚型GIST中的研究提供了基础，III期研究即将开始

截至2024年5月12日，26名SDH缺陷型GIST患者（免疫组化确认）已接受至少1剂奥雷巴替尼的治疗

特征	SDH-缺陷型GIST
入组患者数	26
中位年龄 (范围), 岁	30 (13 - 56)
女性, n (%)	19 (73.1)
肿瘤原发部位, n (%)	
胃	24 (92.3)*
从确诊到入组的中位时间, 年(范围)	4.7 (0.2-19.5)
既往TKIs治疗, n (%)	
0	1 (3.8)
1	8 (30.8)
2	4 (15.4)
≥ 3	13 (50.0)
既往替莫唑胺治疗, n (%)	4 (15.4)

*一名患者初始评估为肝脏多发转移；另一名为腹部巨大肿块

本项I期研究根据RECIST v1.1评估的奥雷巴替尼PFS的Kaplan-Meier估计值，以及作为历史对照的真实世界病例的PFS

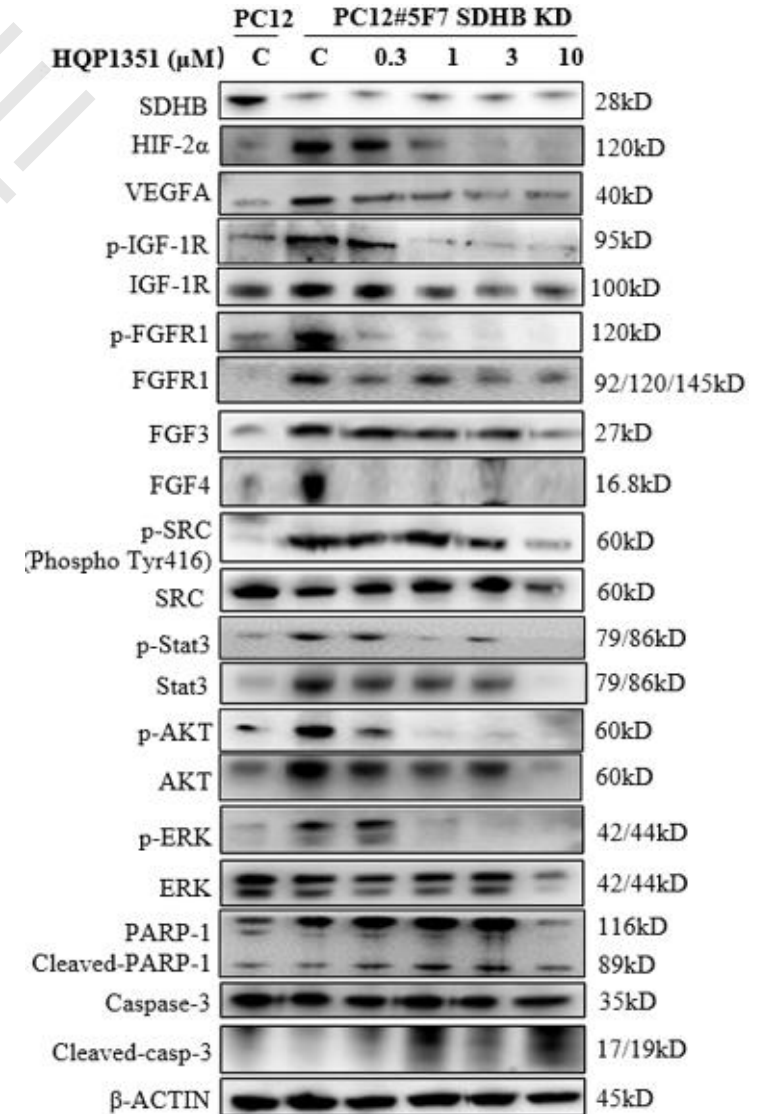


机制研究显示，奥雷巴替尼通过调节参与血管生成、细胞凋亡、增殖和存活多个信号通路发挥抗肿瘤活性

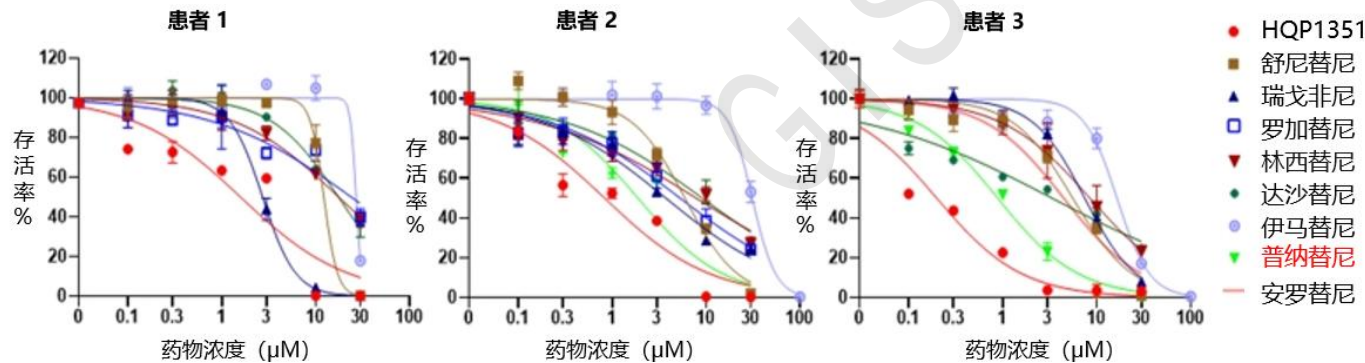
- 奥雷巴替尼在SDH缺陷细胞中显示出优于其他已获批TKIs的抗增殖活性

细胞系	IC50 μM , mean \pm SD			
	Jurkat, clone E6-1 (急性淋巴细胞白血病)	OS-RC-2 (肾细胞癌)	RKO (结肠癌)	PC12#5F7 (大鼠嗜铬细胞瘤)
SDH状态	SDHB: 错义变异, p.A15T	SDHA: 错义变异, p.G184R; SDHB: 终止密码子, p.W218Ter	SDHA: 错义变异, p.P297S	SDHB 第2+3外显CRISPR-Cas9 敲除 (杂合型)
奥雷巴替尼	0.149 \pm 0.04	0.135 \pm 0.083	0.129 \pm 0.136	5.132 \pm 1.950
伊马替尼	>10	>10	>10	>10
瑞派替尼	1.559 \pm 0.294	8.781 \pm 1.725	1.247 \pm 0.933	>10
阿伐替尼	>8.071 \pm 2.728	>10 \pm 0	>10 \pm 0	>10
普纳替尼	2.136 \pm 2.107	0.809 \pm 0.443	0.274 \pm 0.241	8.537 \pm 3.553
达沙替尼	2.025 \pm 0.644	0.029 \pm 0.003	0.382 \pm 0.320	>10
舒尼替尼	4.289 \pm 0.280	>5.099 \pm 0.207	3.789 \pm 0.385	>10
瑞戈非尼	>10	5.110 \pm 0.588	2.145 \pm 0.812	>10
索拉非尼	>10	3.581 \pm 0.255	3.875 \pm 0.170	>10
培唑帕尼	>10	>10	>10	>10
罗加替尼	>10	>10	>10	>10
英菲格拉替尼	4.581 \pm 0.342	3.166 \pm 0.791	2.374 \pm 2.311	>10
佩米替尼	4.642 \pm 1.842	>10	>10	>10

- 奥雷巴替尼在SDHB基因敲除的PC12#5F7细胞中调节多种致癌信号蛋白



- 与其他TKI相比，奥雷巴替尼在体外对人SDH缺陷型GIST原代细胞的生长抑制作用更强



- 伊马替尼辅助治疗对NF1-GIST患者疗效有限，这与已知的其在非KIT/PDGFR α 突变的GIST中疗效弱一致，强化了ESMO指南的建议，即避免在NF1-GIST患者中进行辅助治疗；
- 奥雷巴替尼在SDH缺陷型GIST中显示出持久的临床疗效，表明该治疗的潜在获益，并为未来在该罕见亚型GIST中的研究提供了基准。奥雷巴替尼通过调节参与血管生成、细胞凋亡、增殖和存活的多个信号通路发挥抗肿瘤活性。III期关键性研究即将开始。

感谢您的聆听!

GIST 新时空专栏