

研究编号： 11537

Ripretinib as Preoperative Therapy in Patients with Potentially Resectable Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors After Imatinib Failure: Final Analysis of a Prospective, Multicenter Study

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

Authors : Linxi Yang¹, Xiaodong Gao², Tianyu Lin³, Qiang Zhang⁴, Ye Zhou⁵, Xiaofeng Sun⁶, Xiangfei Sun², Zizhen Zhang¹, Hui Cao¹, Hao Xu⁴, Haoran Qian³, Kuntang Shen², Ming Wang¹
Organizations: ¹ Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China; ² Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University School of Medicine, Shanghai, China; ³ Department of General Surgery, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China; ⁴ Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing, China; ⁵ Department of Gastric Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, China; ⁶ Department of Oncology, The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, China.



研究背景

- 对于伊马替尼治疗失败的局部晚期或转移性GIST患者，外科干预仍是重要的治疗策略。
- 然而，当肿瘤体积较大或侵犯临近脏器时，直接手术往往难以达到根治性切除，且可能需要行脏器功能毁损或多脏器联合切除。目前，针对伊马替尼耐药的晚期GIST患者，可有效指导术前治疗的前瞻性临床证据仍较为有限。
- 既往研究证实，瑞派替尼在晚期GIST中具有显著的抗肿瘤活性和良好的安全性^{1,2,3}，提示该药物有望实现肿瘤降期，为手术切除创造条件。
- 因此，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。

1. Bauer S et al. J Clin Oncol 2022; 40 (34): 3918-3928.
2. Li J et al. European Journal of Cancer 2024; 196: 113439.
3. Li J et al. Annals of Oncology 2024; 35: S1048.

研究设计

- 本研究为一项前瞻性、多中心、单臂探索性临床试验 (ClinicalTrials注册号: NCT05132738)

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

- 无疾病状态率(NED Rate)^a

次要终点

- 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

探索性研究终点

- 无复发生存期 (RFS)^g
- 总生存期 (OS)^h

- ^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

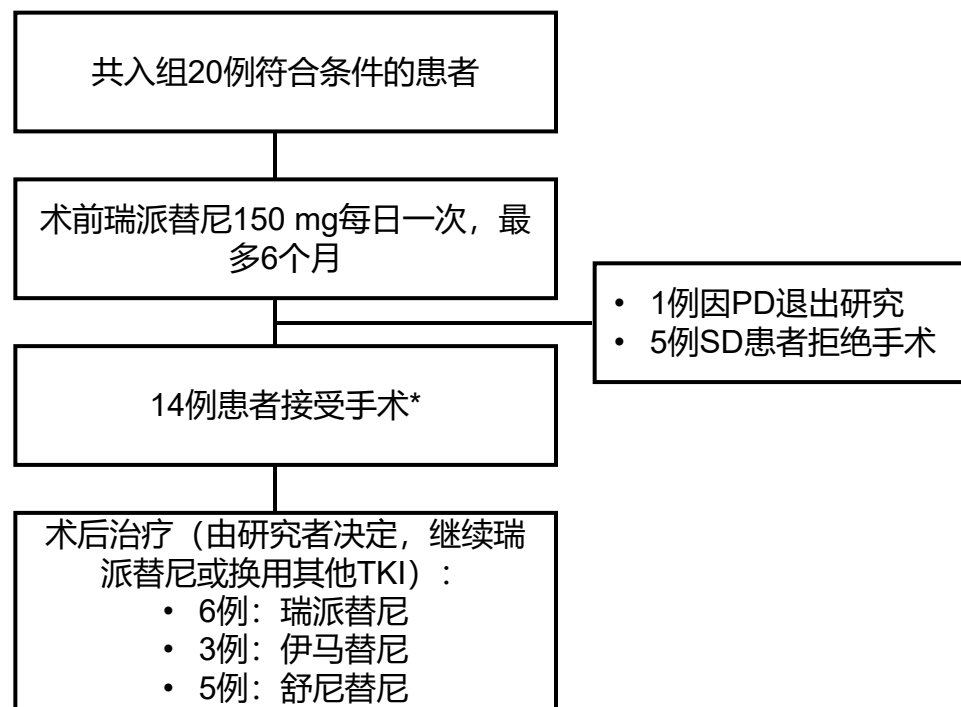


表1. 患者基线特征

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)

* 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



研究结果

- 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

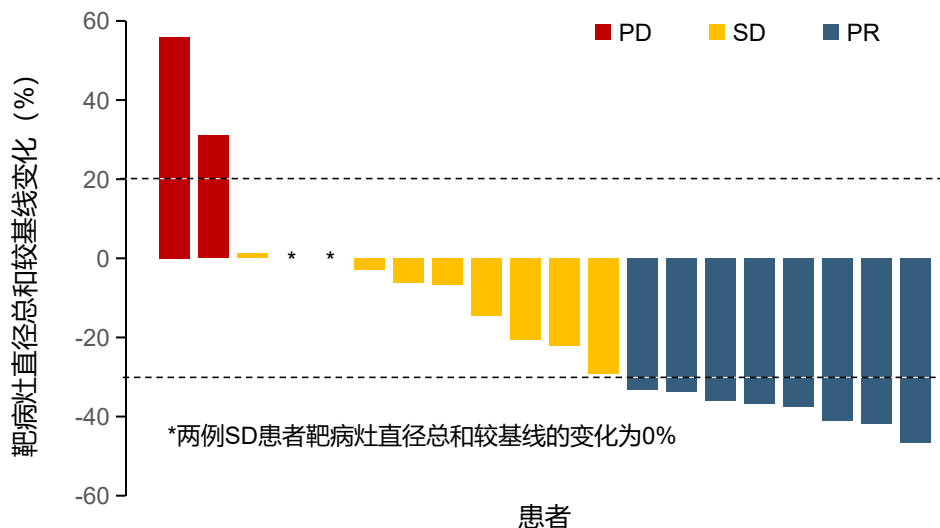
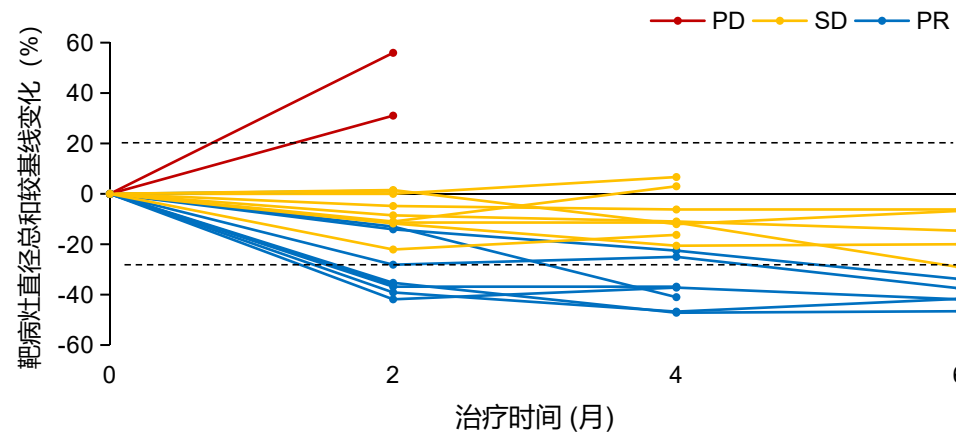


图3. 瑞派替尼术前治疗期间肿瘤应答随时间变化图



研究结果

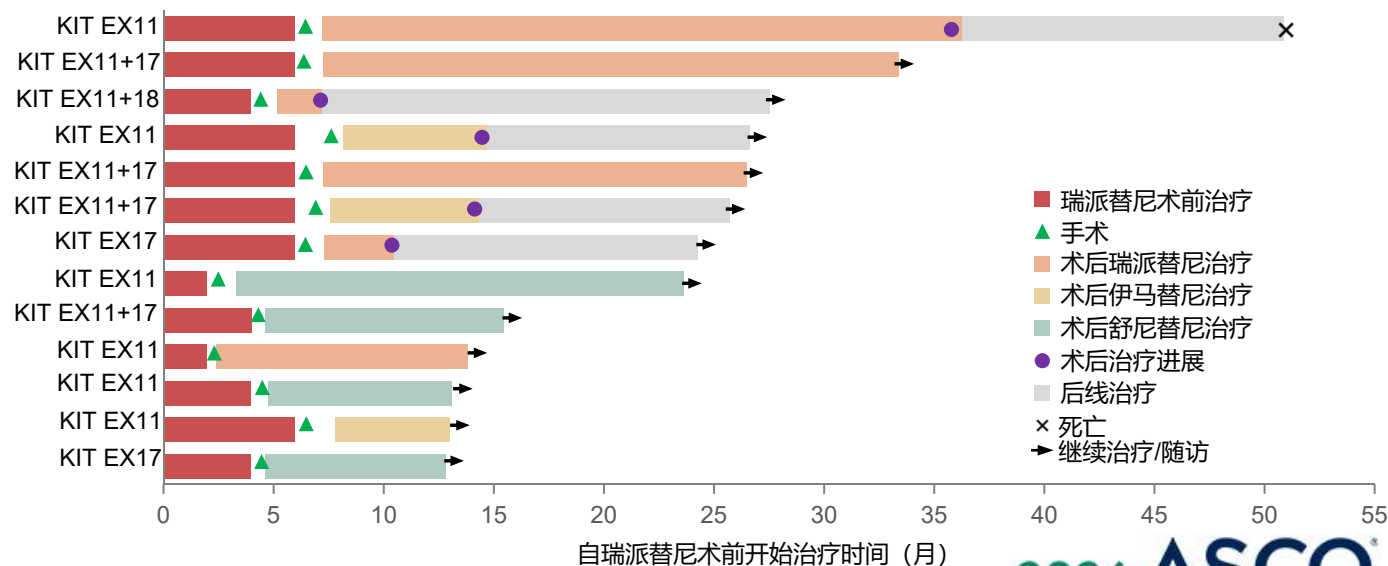
- 在20例入组患者中，70% (14/20) 的患者接受了手术切除，总体R0切除率为65% (13/20)。在接受手术的患者中，术后NED率为92.9% (13/14)。
- 术前瑞派替尼治疗实现了手术降期：4例最初计划行小肠功能毁损手术的患者均避免了小肠切除，7例最初计划行多脏器联合切除的患者中，有5例 (71.4%) 最终避免了联合脏器切除。
- 在13例达到NED状态的患者中，6例继续接受瑞派替尼治疗，3例换用伊马替尼，4例换用舒尼替尼。至数据截止时，8例患者 (61.5%) 仍维持NED状态。无复发生存期 (RFS) 的中位随访时间为11.8个月，总生存期 (OS) 的中位随访时间为18.3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

*基于基线MDT评估的高手术风险标准

图4. 13例NED患者的治疗与随访状态泳道图



研究结果

- 治疗期间出现的不良事件 (TEAEs) 以 1~2 级为主, 其中最常见的是脱发 (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。