

研究编号： 11534

Standard-Dose Ripretinib Plus Sunitinib Versus Ripretinib Dose-Escalation in Advanced GIST After Standard Four Previous Therapies: Preliminary Results of A Multicenter Cohort Study

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

Authors : Hao Xu¹, Qiang Zhang¹, Ping Chen², Feng Wang³, Jun Wu⁴, Xiaoming Ma⁵, Xiaoyu Zhang⁶, Wei Shen⁷, Hu Song⁸, Linsen Zhou⁹

Organizations: ¹Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, China; ²Department of General Surgery, Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, China; ³Department of General Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing, China; ⁴Department of Oncology, Changzhou First People's Hospital, Changzhou, China; ⁵Department of General Surgery, Suqian Hospital of Nanjing Drum Tower Hospital Group, Suqian, China; ⁶Department of Gastrointestinal Surgery, The Second People's Hospital of Huai'an, Huai'an, China; ⁷Department of Gastrointestinal Surgery, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, China; ⁸Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, China; ⁹Department of General Surgery, Yancheng First People's Hospital, Yancheng, China



研究背景

- 对于既往接受过伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼及瑞派替尼四线标准治疗后疾病进展的晚期胃肠间质瘤 (GIST)患者，后续治疗选择有限。
- 在瑞派替尼标准剂量治疗进展后进行加量治疗已被证实可带来额外的临床获益，并已被纳入临床实践指南^[1,2]。与此同时，针对不同耐药机制的酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 的联合治疗也是一种可选择的治疗方案^[3,4]。
- 然而，目前关于瑞派替尼加量与联合治疗两种策略之间的直接比较证据仍然有限。

1.NCCN clinical practice guidelines in Oncology: Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs)(V1.2026).

2.Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Gastrointestinal Stromal Tumor Diagnosis and Treatment Guidelines (2025).

3.Zhang Y, Huang Z. Front Pharmacol. 2023 May 23;14:1122885.

4.Sun LF, et al. 2023 CTOS#P34.

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。



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;

研究结果-患者基线

- 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。

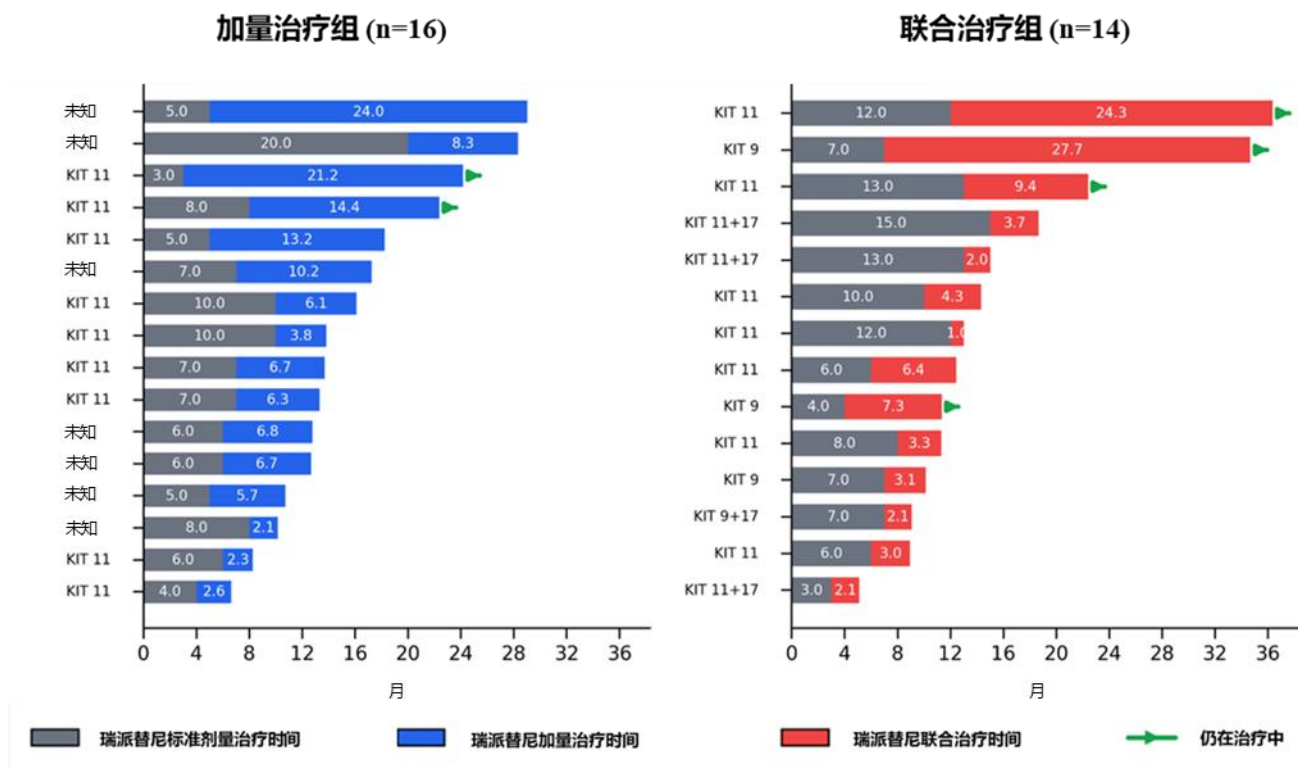
表1. 基线特征

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)

研究结果-治疗持续情况

- 截至2026年3月31日，加量治疗组和联合治疗组的中位随访时间分别为17.5个月和14.5个月；
- 数据截止时，加量治疗组中有2例患者仍在接受治疗，联合治疗组中有4例患者仍在接受治疗。

图2. 瑞派替尼标准剂量治疗及后续研究方案治疗时长泳道图*



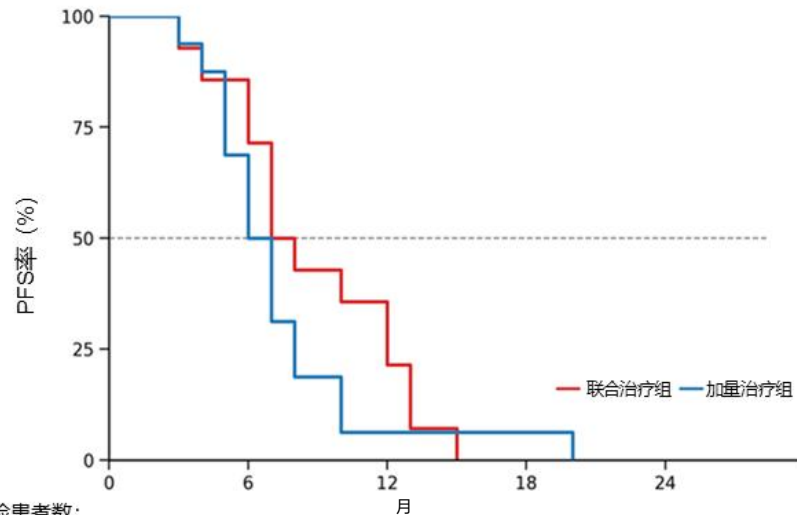
* 灰色横条代表瑞派替尼标准剂量 (150 mg 每日一次) 治疗阶段；彩色横条代表标准剂量治疗失败后的后续方案：蓝色代表瑞派替尼加量治疗阶段，红色代表联合治疗阶段。每一条横条对应 1 例独立患者，全部患者依据总治疗时长排序。箭头表示数据截止时仍在接受治疗。瑞派替尼标准剂量治疗时长定义为：自首次给予瑞派替尼 150 mg 每日一次起，至因任意原因 (疾病进展、药物毒性、死亡等) 停药之日。标准剂量后治疗时长定义为：自启动加量治疗或联合治疗之日起，至因任意原因 (疾病进展、药物毒性、死亡等) 停药之日。

研究结果-加量治疗组的疗效更优，mPFS在数值上更长

- 本研究回顾性收集了瑞派替尼标准剂量（150 mg QD）治疗阶段的PFS，两组之间相似（加量治疗组 6个月 vs 联合治疗组 7个月；HR = 1.46，95% CI 0.69–3.09；p = 0.268）；
- 对于瑞派替尼标准剂量治疗后进展的患者，后续治疗时，瑞派替尼加量治疗组的PFS在数值上优于联合治疗组（6.7个月 vs 3.3个月；HR = 0.85，95% CI 0.37–1.94；p = 0.700）；
- 总生存期（OS）数据尚不成熟。

图3. 瑞派替尼标准剂量（150 mg QD）治疗阶段的PFS

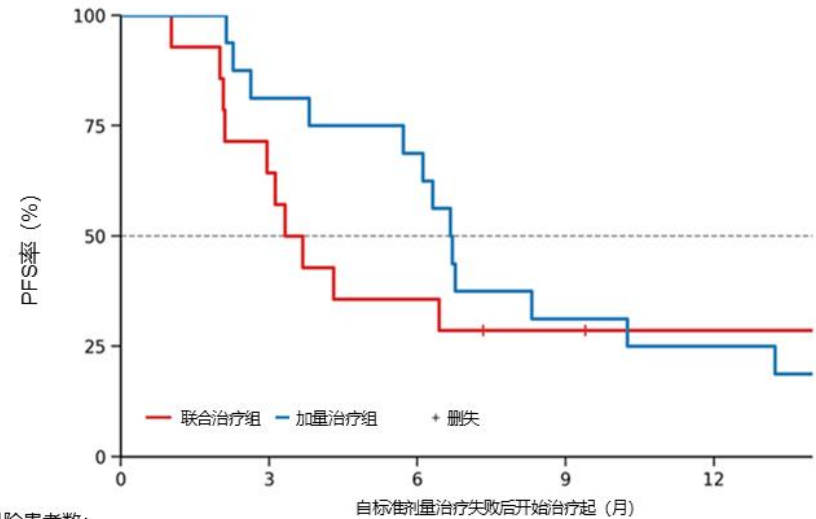
	— 加量治疗组	— 联合治疗组
mPFS, 月 (95%CI)	6 (4.7–7.3)	7 (5.2–8.8)
HR (95% CI)	1.46 (0.69–3.09)	
P值	0.268	



风险患者数:	0	6	12	18	24
加量治疗组	16	11	1	1	0
联合治疗组	14	12	5	0	0

图4. 瑞派替尼标准剂量治疗进展后的PFS

	— 加量治疗组	— 联合治疗组
mPFS, 月 (95%CI)	6.7 (3.8–10.3)	3.3 (2.1–NE)
HR (95% CI)	0.85 (0.37–1.94)	
P值	0.700	



风险患者数:	0	3	6	9	12
加量治疗组	16	13	11	5	4
联合治疗组	14	9	5	3	2



HR, 风险比; 瑞派替尼标准剂量治疗期间的PFS: 自首次给予瑞派替尼150 mg 每日一次起, 至疾病进展之日止。瑞派替尼标准剂量进展后的PFS: 自启动加量治疗或联合治疗之日起, 至因疾病进展或死亡之日止。

研究结果-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。