

# 奋辑笃行，路在何方—— 晚期GIST精准治疗的突破与挑战

中国人民解放军总医院第一医学中心  
吴欣 教授

### 1 GIST精准治疗历程——按线+精准

### 2 GIST一线精准治疗——精益求精

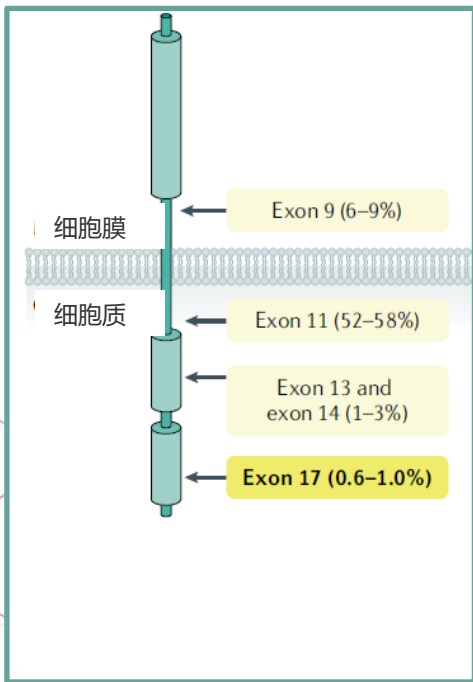
### 3 GIST二线精准治疗——大势所趋

### 4 GIST精准治疗的挑战

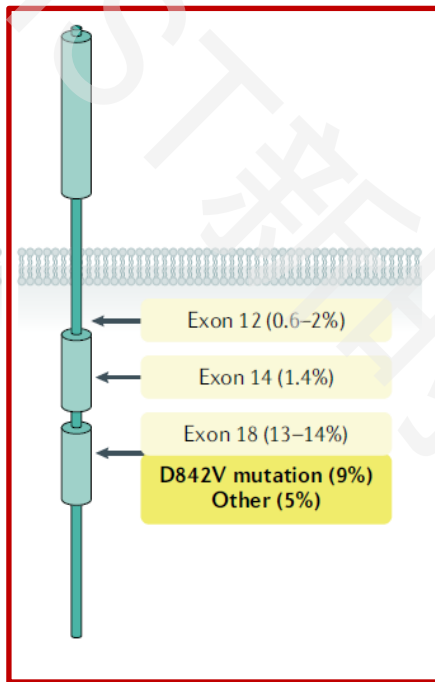
## GIST 分子特征的认知为精准治疗奠定了良好基础

GIST 分子特征的认知为精准治疗奠定了良好基础

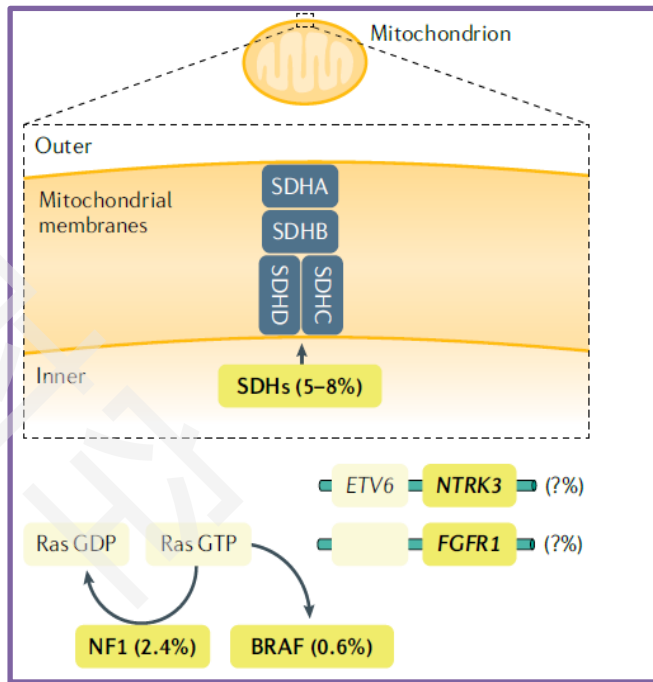
### KIT突变GIST (67%)



### PDGFRA突变GIST (16%)



### 野生型GIST (16-17%)



# 从国内外指南看目前GIST精准治疗——按线+精准



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2023  
Gastrointestinal Stromal Tumors

一线治疗	二线治疗	三线治疗	四线治疗	经批准的治疗进展后的其他选择*
<b>首选方案</b> • 伊马替尼 (1类) 敏感突变 (排除对伊马替尼不敏感的 PDGFRA 外显子18 突变, 含D842V突变)	<b>首选方案</b> • 舒尼替尼 (1类) • 舒尼替尼不耐受的患者, 考虑瑞派替尼 150mg/di治疗	<b>首选方案</b> • 瑞戈非尼 (1类)	<b>首选方案</b> • 瑞派替尼 150mg QD (1类)	在某些情况下有用 • 阿伐替尼 • 卡博替尼 • 依维莫司+TKI • 尼罗替尼 • 帕唑帕尼 • 瑞派替尼加量至 150 mg BID (若之前接受瑞派替尼150 mg QD治疗) • 索拉非尼 • Ponatinib
<b>首选方案</b> • 阿伐替尼治疗GIST, 对伊马替尼不敏感PDGFRA 外显子18 突变 (包括 PDGFRA D842V 突变)	• 达沙替尼 (其他推荐的方案)			在某些情况下有用 • 瑞派替尼 150 mg/天 • 瑞派替尼剂量增加至 150 mg BID (若之前接受瑞派替尼150 mg QD治疗)
在某些情况下有用 • 仅限NTRK基因融合阳性者 > 拉罗替尼 > 恩曲替尼 • SDH缺陷型GIST > 舒尼替尼 > 瑞戈非尼 > 帕唑帕尼 • 伊马替尼/比美替尼 (2B类证据) • BRAF V600E突变 > 达拉非尼+曲美替尼				



胃肠间质瘤诊疗指南2023

	内容	I级推荐	II级推荐	III级推荐	
一线	基因分型不明患者	伊马替尼 (1A类)		达沙替尼 (3类)	
	基因分型明确患者	KIT外显子9突变	高剂量伊马替尼 (1A类)		
		PDGFRA D842V突变	阿伐替尼(2A类)		
		NTRK融合			拉罗替尼
	除外KIT外显子9突变与PDGFRA D842V突变之外的基因类型	伊马替尼 (1A类)		阿伐替尼 (3类), 仅限于PDGFRA 外显子18 非D842V突变	
二线	内容	I级推荐	II级推荐	III级推荐	
	伊马替尼标准剂量治疗失败	舒尼替尼 (1A类) 瑞派替尼 (原发KIT外显子11突变) (1A类)	伊马替尼增加剂量 (2A类)	达沙替尼 (3类)	
三线	内容	I级推荐	II级推荐	III级推荐	
	伊马替尼与舒尼替尼治疗失败的GIST	瑞戈非尼 (1A类)		培唑帕尼 (2A类) 伊马替尼 (2A类)	
四线	内容	I级推荐	II级推荐	III级推荐	
	伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼治疗失败的GIST	瑞派替尼 (1A类)			

1 GIST精准治疗历程——按线+精准

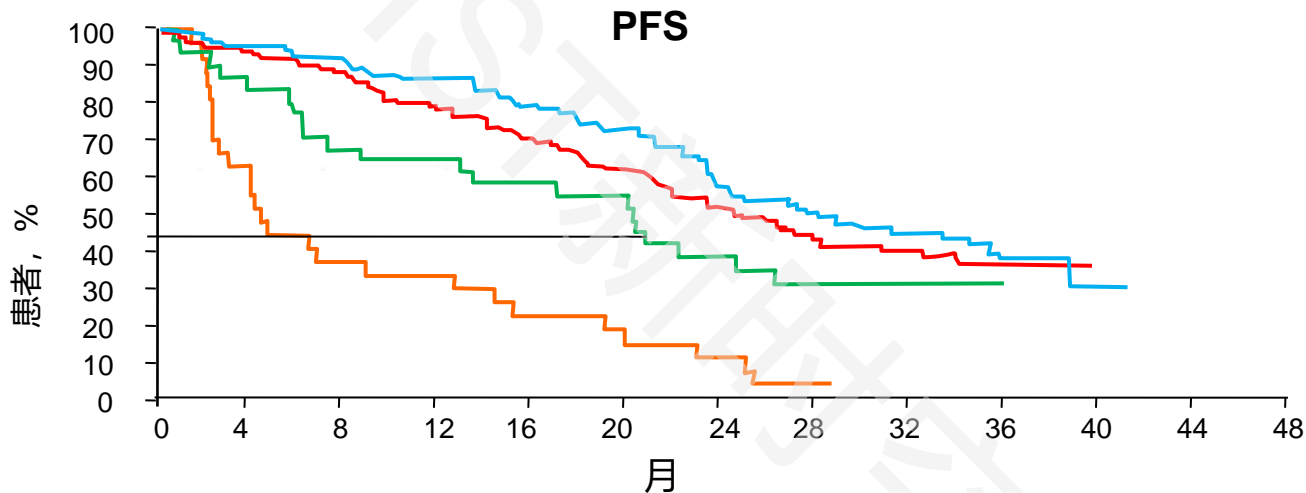
2 GIST一线精准治疗——精益求精

3 GIST二线精准治疗——大势所趋

4 GIST精准治疗的挑战

# 携带外显子9突变患者可从高剂量伊马替尼治疗中获益

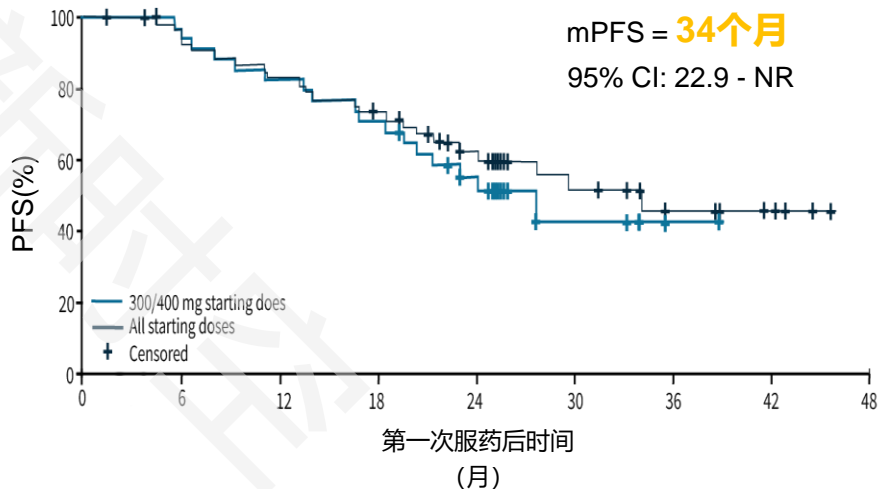
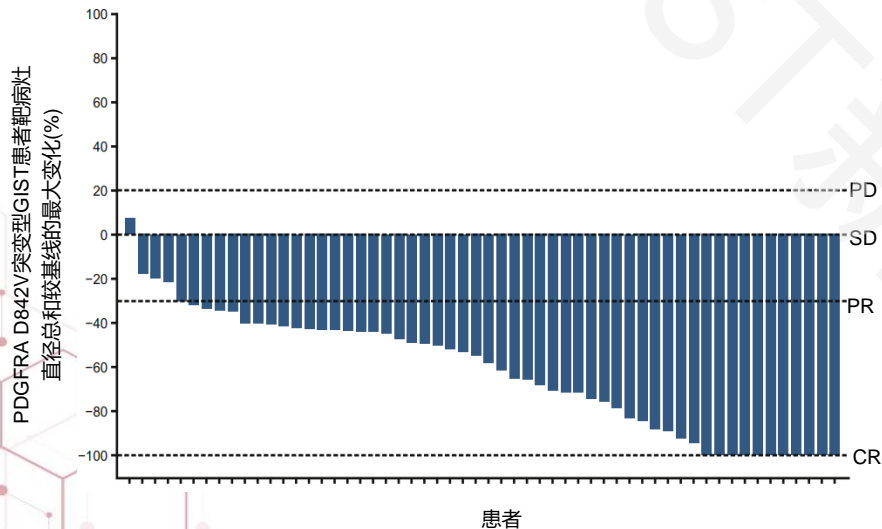
- 在携带外显子9突变的患者中，应用伊马替尼大剂量方案**显著延长其PFS(P=0.0013)**，而在携带外显子11突变的患者中，至进展时间无改变



E	N	风险患者数								治疗	
		14	10	9	16	4	3	1	0	800 mg, KIT exon 11	400 mg, KIT exon 11
67	118			94		53				11	
68	130			113		67				22	
26	27	14	10	9	16	4	3	1	0		
21	31	26	21	20	18	14	9	8	6		

# 阿伐替尼：精准靶向PDGFRA 18 D842V突变型GIST

- ✓ PDGFRA D842V突变人群中：阿伐替尼的ORR为91%，其中7例(13%)患者达到了完全缓解
- ✓ 阿伐替尼治疗PDGFRA D842V突变患者的mPFS高达34个月（所有剂量组）



# SDH缺陷型患者的治疗——主要临床研究数据汇总

作者	研究设计	治疗	患者数	最佳缓解
Pantaleo et al.	病例	尼洛替尼	2	1例PR, 1例SD
Ganjoo et al.	前瞻性多中心 II期试验	帕唑帕尼	1	1例SD
Boikos et al.	回顾性多中心队列研究	伊马替尼	49	1例PR
		舒尼替尼	38	1例CR, 3例PR, 3例MR
Ben-Ami et al.	前瞻性多中心 II期试验	瑞戈非尼	6	2例PR
Heinrich et al.	前瞻性多中心 III期试验	伊马替尼	12	1例PR
Liu et al.	回顾性单中心队列研究	舒尼替尼	4	4例SD
Call et al.	回顾性多中心队列研究	伊马替尼(1L)	57	mPFS: 14.7 个月
		舒尼替尼 (2L)	42	mPFS: 18.0个月
		瑞戈非尼(3L+)	9	mPFS: 42.9个月
Chi P et al.	前瞻性Ib期试验	伊马替尼+比美替尼	5	1例PR mPFS: 45.1个月
Priscilla Merriam et al.	前瞻性 II期试验	瑞戈非尼	23	7例达到PR 最佳ORR=30%
Adam M. Burgoyne et al.	前瞻性 II期试验	替莫唑胺	23	最佳客观缓解: ORR 17.4% mPFS = 11个月
Haibo Qiu et al.	前瞻性I期多中心试验	奥雷巴替尼	20	5例PR, ORR 25%

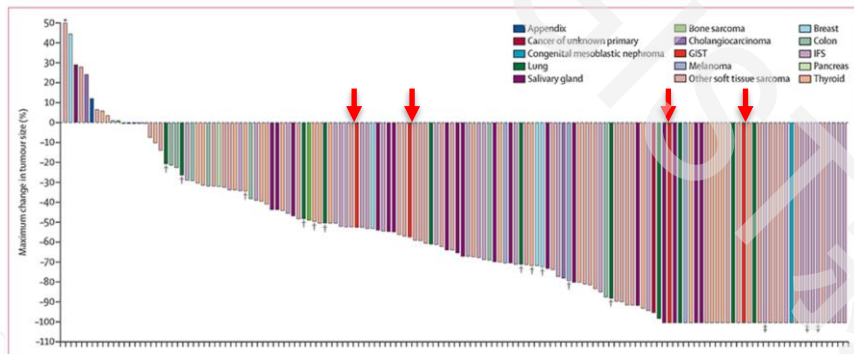
Nannini M, et al. Ther Adv Med Oncol. 2021 Jun 28;13:17588359211023278. Chi P, et al. Clin Cancer Res. 2022 Apr 14;28(8):1507-1517.

Priscilla Merriam, MD, et al. 2023 CTOS#P84. Adam M. Burgoyne, et al. 2023 CTOS#Paper83. Haibo Qiu, et al. ASCO 2023. Abstract: 11540.

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



## TRK抑制剂：靶向NTRK融合型GIST



	患者	缓解患者	中位缓解持续时间, 月*
总体	153	121(79%, 72-85)	35.2 (22.8-NE)
GIST	4	4 (100%, 40-100)	26.3 (7.3-26.3)

研究者评估 \*确认缓解的患者 (n = 108)

目前拉罗替尼、恩曲替尼获批用于 NTRK融合的实体瘤

## 达拉非尼联合曲美替尼： BRAF V600E

罕见肿瘤 (n=206)	ORR	中位 PFS	中位OS
甲状腺未分化癌 (n = 36)	56%	6.7个月	14.5个月
胆道癌 (n = 43)	53%	9.0个月	13.5个月
胃肠间质瘤 (n = 1)	0%	未达到	未达到
小肠腺癌 (n = 3)	67%	不可评价	21.8个月
低级别胶质瘤 (n = 13)	54%	9.5个月	不可评价
高级别胶质瘤 (n = 45)	33%	5.5个月	17.6个月
毛细胞白血病 (n = 55)	89%	不可评价	不可评价
多发性骨髓瘤 (n = 10)	50%	6.3个月	33.9个月

GIST 队列中无疑似严重不良反应 (SAE)

达拉非尼+曲美替尼获FDA批准用于 BRAF V600E突变的实体瘤

HONG DS, et al. Lancet Oncol. 2020, 21(4):531-540. Subbiah V, et al. Nat Med. 2023 May;29(5):1103-1112.

Dabrafenib-trametinib combination approved for solid tumors with BRAF mutations. 2022. Available at:

<https://www.cancer.gov/newsevents/cancer-currents-blog/2022/fda-dabrafenib-trametinib-braf-solidtumors>. Accessed August 16, 2022.

### 1 GIST精准治疗历程——按线+精准

### 2 GIST一线精准治疗——精益求精

### 3 GIST二线精准治疗——大势所趋

### 4 GIST精准治疗的挑战

# 伊马替尼耐药不可避免

- 伊马替尼一线治疗晚期GIST可使80%以上的患者获得缓解或肿瘤控制(无进展生存期: 18~20个月; 总生存期: 51~57个月)。但是约有50%晚期GIST患者在24个月内疾病进展, 估计10年无疾病进展生存率为7~9%。

## 治疗失败的主要原因是发生耐药

### 原发性耐药

- 初次接受伊马替尼治疗后3-6个月内肿瘤进展

占接受伊马替尼治疗患者的比例



#### 原因

- 多发生于野生型GIST、KIT 9号外显子突变、PDGFRA的D842V突变
- 在药物代谢方面, 血药浓度低也可能是原发耐药的原因之一

### 继发性耐药

- 初次使用伊马替尼后肿瘤获得缓解或稳定, 但经过长期治疗后肿瘤出现进展

占接受伊马替尼治疗患者的比例



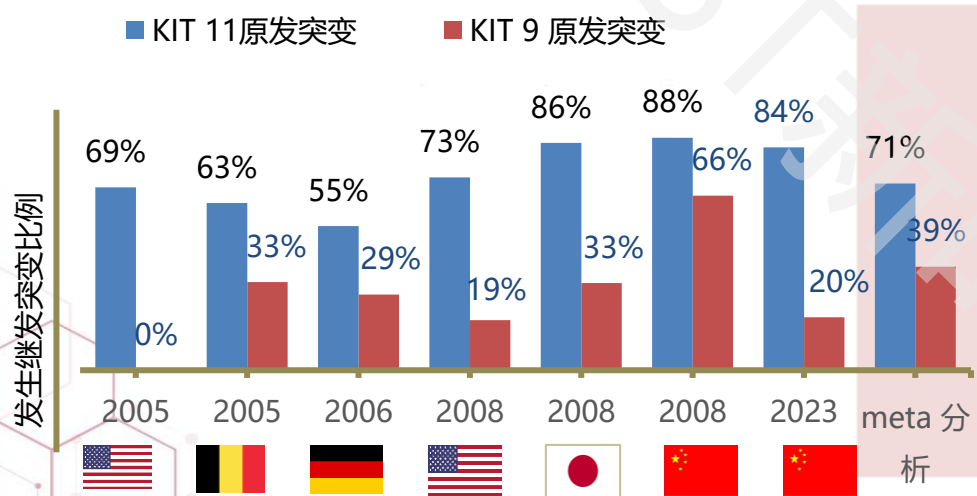
#### 原因

- KIT或PDGFRA基因的继发突变(70%~80%)
- KIT的过表达和/或突变KIT拷贝数增加(10%)
- 获得新的但未知的增殖机制, 伴随KIT失控(10%)

# 伊马替尼进展后，KIT外显子11 突变和KIT外显子9 突变的耐药机制不同

## KIT Ex11 突变型GIST的耐药仍依赖于KIT的复杂继发突变

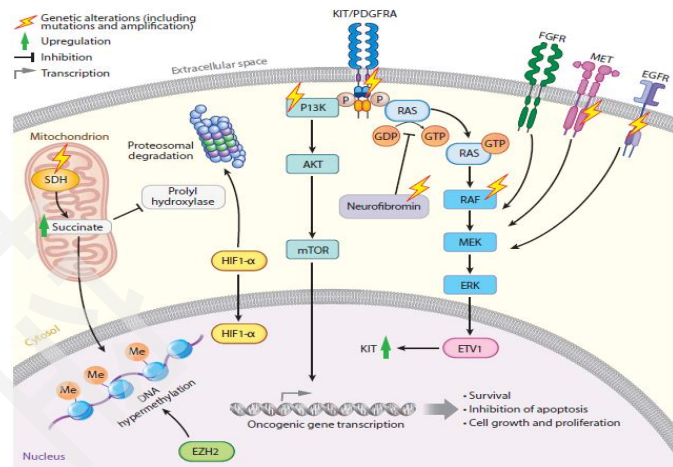
- 一线伊马替尼治疗进展后，KIT Ex11外显子原发突变发生**继发突变的比例显著高于KIT Ex9外显子原发突变**



图：KIT 11和KIT 9突变型GIST发生继发突变的比率

## KIT Ex9 突变耐药可能与旁路激活有关

- KIT Ex9突变的耐药机制除了继发突变，还可能与非KIT依赖的KIT磷酸化或者其他信号通路的激活有关



1. Clin Cancer Res 2005;11:4182-4190. 2. Gastroenterology 2005;128:270-279. 3. Clin Cancer Res 2006;12:1743-1749. 4. J Clin Oncol 26:5352-5359. 5. Cancer Sci 2008;99:799-804. 6. Med Oncol 2008;25:207-213. 7. 邵逸夫医院尚未发表数据. 8. J Gastrointest Liver Dis, December 2013 Vol. 22 No 4: 413-418. 9. Annu Rev Pathol. 2022 Jan 24;17:323-344

# 耐药机制的差异导致对不同作用机制的后线药物的敏感性不同

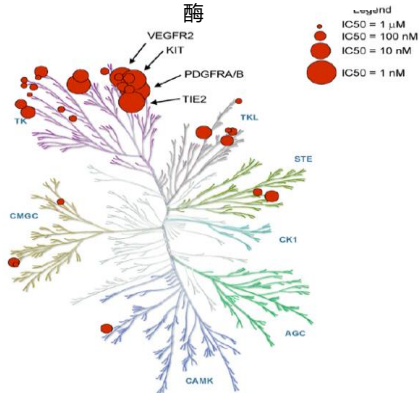
## 瑞派替尼广泛抑制KIT各种复杂突变

- 瑞派替尼是专为耐药GIST而研的TKI，主要靶向KIT/PDGFR $\alpha$ /B激酶，广泛抑制各种原发及继发KIT突变类型。理论上，**瑞派替尼对主要由继发突变导致耐药的KIT 11 突变GIST更有优势**

## 多靶点TKI舒尼替尼可抑制旁路信号通路

- 舒尼替尼是多靶点激酶抑制剂，仅对部分KIT突变敏感，KIT继发突变的存在影响其疗效。但**舒尼替尼可靶向其他RTK，舒尼替尼可能对主要由旁路信号通路激活导致的耐药KIT 9 突变GIST更有优势。**

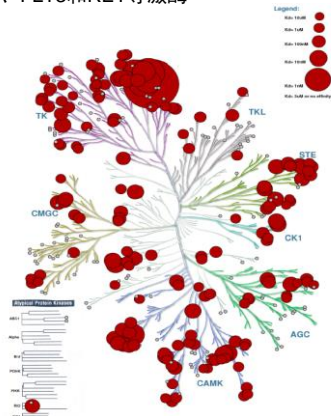
瑞派替尼主要靶向KIT和PDGFR $\alpha$ /B激酶



	KIT	1° mutation	2° mutation	2001 Imatinib	2006 Sunitinib	2012 Regorafenib	2020 Ripretinib
EC Ig-like domains	D1						
	D2						
	D3						
	D4						
	D5	Exon 9	10%		■	■	■
JM domain	Exon 11	67%		■	■	■	■
TK1 domain (ATP binding pocket)	Exon 13		V654A 40%	■	■	■	■
	Exon 14		T670I 11%	■	■	■	■
TK2 domain (activation loop)	Exon 17/18		D816V 8%	■	■	■	■
			non D816V 30%	■	■	■	■

瑞派替尼对KIT原发和继发突变均敏感

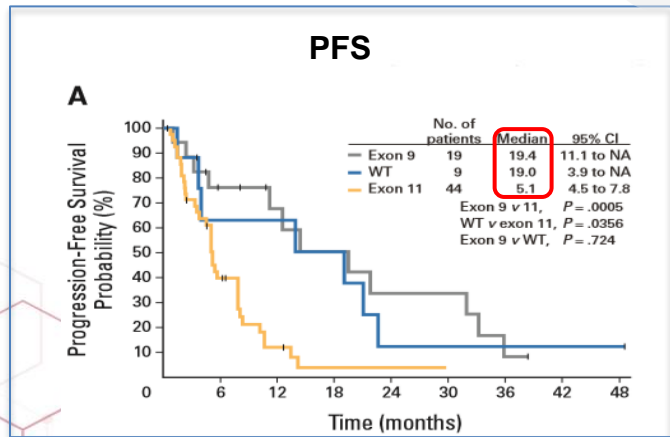
舒尼替尼靶点包括VEGFR1-3, PDGFR  $\alpha$ / $\beta$ , KIT, FLT3和RET等激酶



# 舒尼替尼对KIT 11突变和KIT 9 突变患者敏感性不同

## 国外数据

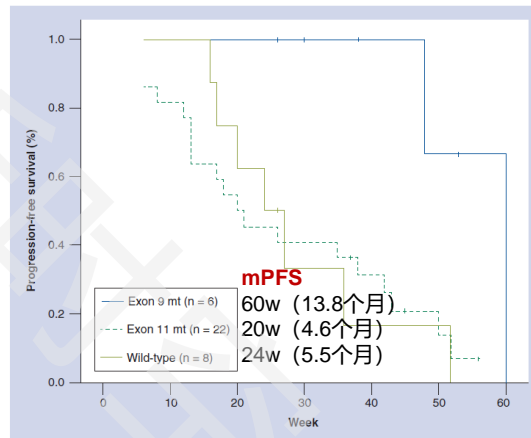
- 一项全球真实世界研究显示：舒尼替尼的III期试验中的突变亚组数据显示，舒尼替尼对KIT 9原发突变疗效优于KIT 11原发突变，**KIT 11突变和KIT 9 突变患者的mPFS为5.1个月和19.4个月**



舒尼替尼对KIT 11突变疗效有限，mPFS仅5个月左右

## 中国人群

- 一项来自北京大学肿瘤医院的回顾性分析，纳入55例接受舒尼替尼二线治疗的复发/转移性GIST患者，结果显示，总人群的mPFS为8.0月（35周），**KIT 11外显子突变患者的mPFS为4.6月（20周）**，与KIT外显子11突变患者和野生型GIST患者相比，**KIT外显子9突变患者**的无进展生存期显著延长 ( $p = 0.022$ )

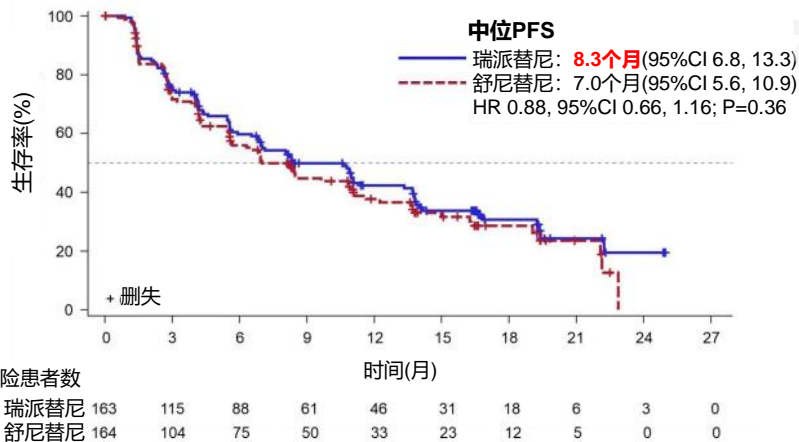




# INTRIGUE研究: 瑞派替尼 vs 舒尼替尼: 两者在KIT 11和KIT 9 突变的差异表现

- 在KIT外显子11 突变人群中，瑞派替尼组的中位PFS在数值上比舒尼替尼组长1.3个月，HR 0.88 (95%CI 0.66, 1.16), P=0.36, 最终OS分析, 瑞派替尼组在mOS数值上延长2.7个月 (35.5 vs 32.8个月)
- 舒尼替尼在KIT 9人群中疗效更佳, mPFS 13.8 vs 5.5个月

KIT外显子11 ITT



	瑞派替尼 N (事件)	舒尼替尼 N (事件)	中位 瑞派替尼 (月)	中位 舒尼替尼 (月)	HR (95% CI)	瑞派替尼更佳	舒尼替尼更佳
所有	226 (146)	227 (130)	8.0	8.3	1.05 (0.82, 1.33)		
突变类型							
KIT外显子11	163 (100)	164 (98)	8.3	7.0	0.88 (0.67, 1.17)	+	
KIT外显子9	31 (27)	29 (14)	5.5	13.8	2.85 (1.48, 5.48)		+
KIT/PDGFR WT	15 (9)	18 (10)	7.0	4.1	0.90 (0.36, 2.23)		
其他KIT/PDGFR	17 (10)	16 (8)	6.8	8.4	0.90 (0.35, 2.28)		
伊马替尼不耐受							
是	22 (14)	23 (10)	13.7	10.9	1.01 (0.44, 2.33)		
否	204 (132)	204 (120)	7.1	8.1	1.02 (0.80, 1.31)		

1. Bauer, S., et al. J Clin Oncol 2022 Dec 1;40(34):3918-3928 2. Robin Lewis Jones, et al. 2023 ASCO. Abstract #11524  
3. PJohn Raymond Zalcborg, et al. 2024 ASCO GI.Poster Bd #M3

# 中国2L研究: KIT 11人群更能从瑞派替尼治疗中获益, mPFS超过1年

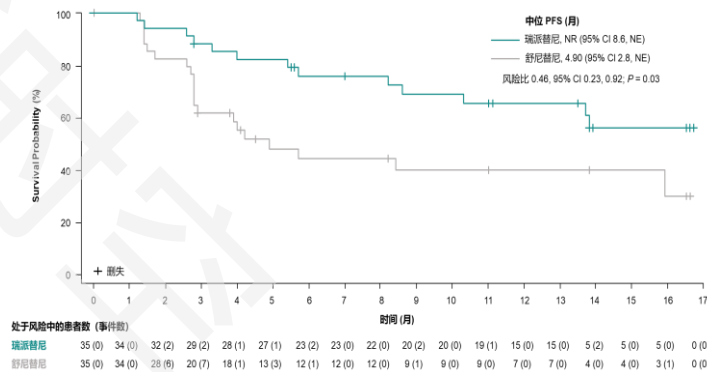
瑞派替尼中国2L研究显示: 在KIT 11突变人群中, 瑞派替尼组的中位PFS明显优于舒尼替尼组, 瑞派替尼可将疾病进展或死亡风险可降低54%

- 在KIT 11 突变人群中, 瑞派替尼组的mPFS优于舒尼替尼组的中位PFS:
  - 独立影像评估结果: **NR vs 4.9个月**, HR=0.46, 95%CI (0.23, 0.92),  $P^*=0.03$ .
  - 研究者评估结果: **13.8 vs 7.0个月**, HR=0.55, 95%CI (0.29, 1.07).
- 在KIT 9突变人群中, 舒尼替尼组的mPFS更长, 8.3 vs 4.1个月

## 基于独立影像中心评估的无进展生存期的亚组分析

	瑞派替尼 人数 (事件)	舒尼替尼 人数 (事件)	瑞派替尼 mPFS (月)	舒尼替尼 mPFS (月)	风险比 (95% CI)	瑞派替尼 更优	舒尼替尼 更优
所有人群	54 (28)	54 (28)	10.3	8.3	0.99 (0.57, 1.69)		
突变类型							
<b>KIT 外显子 11</b>	35 (13)	35 (20)	NR	4.9	0.46 (0.23, 0.92)	<b>是</b>	
KIT 外显子 9	10 (9)	10 (6)	4.1	8.3	2.76 (0.91, 8.32)		是
其他	9 (6)	9 (2)	4.8	NR	4.32 (0.86, 21.61)		是

- Ex11 ITT 人群中, 瑞派替尼组和舒尼替尼组的中位PFS分别为**NR vs 4.9个月**, HR=0.46, 95%CI (0.23, 0.92),  $P=0.03$

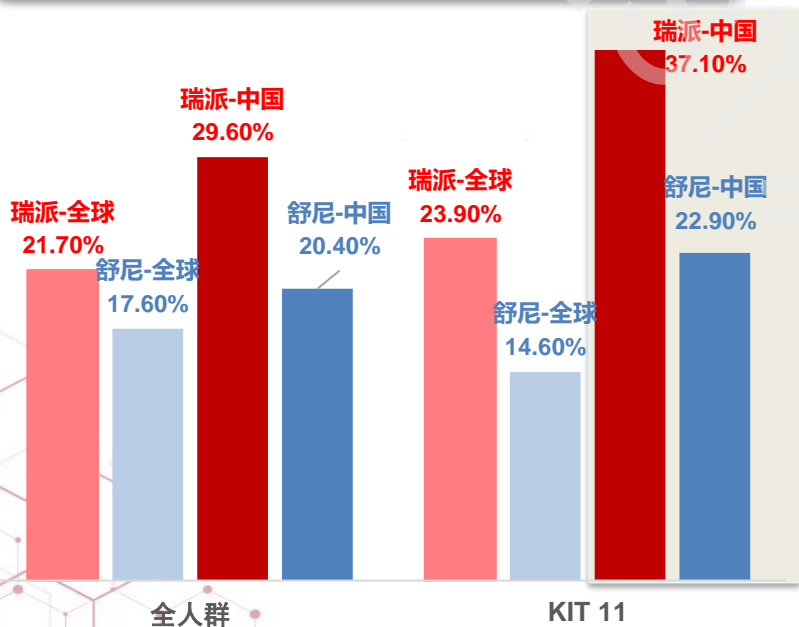




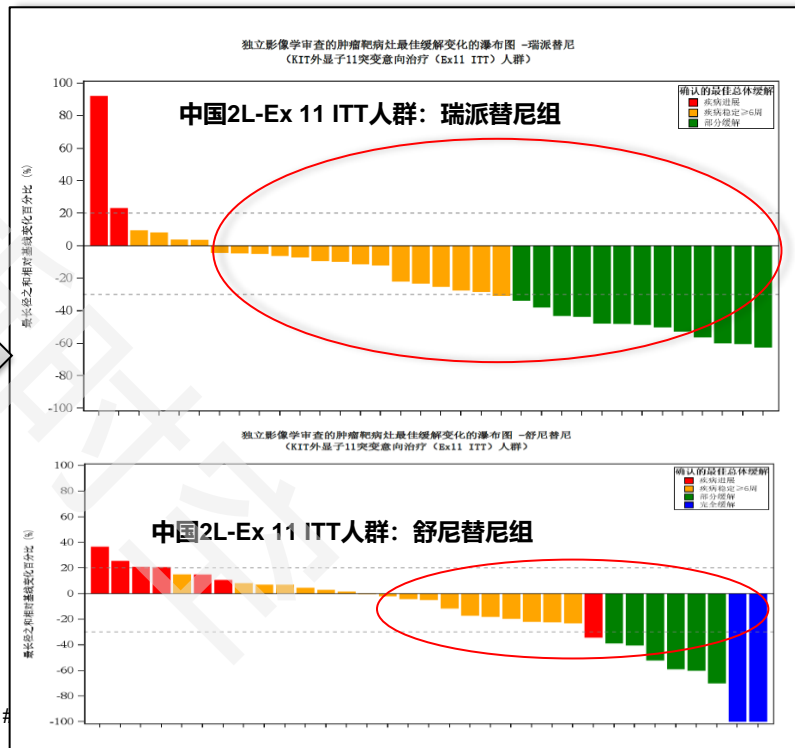
# 瑞派替尼二线治疗ORR及DCR高

- 国内外数据均显示，瑞派替尼组的客观缓解率均高于舒尼替尼组，KIT11突变人群中 ORR为 37.1% vs 22.9%(中国)，23.9% vs 14.6%(全球)
- 中国2L-KIT11突变人群，瑞派替尼 vs 舒尼替尼，6个月的DCR率 65.7% vs 40.0%，12个月的DCR率 57.1% vs 37.1%。且瑞派替尼具有更好的缩瘤作用，可能给患者带来更大手术机会。

## INTRIGUE研究及中国2L研究：ORR



1. Bauer, S., et al. J Clin Oncol 2022 Dec 1;40(34):3918-3928 2. Jian Li, et al. ASCO-GI 2023. Abstract # 3. Jian Li, et al. Eur J Cancer. 2024 Jan;196:113439.



# 相较于舒尼替尼，瑞派替尼具有更好的安全性，患者耐受性更好，有利于增加患者的依从性和更好的疾病管理

- 瑞派替尼组的安全性和耐受性更好，而舒尼替尼安全性相对较差，3/4级不良反应发生率较高
  - 瑞派替尼组发生3/4级TEAEs的患者少于舒尼替尼组（**发生率低25%-30%**）
  - 瑞派替尼较少出现由AE导致的剂量调整，**舒尼替尼因AE导致的减量或暂停治疗发生率超过40%**
  - 瑞派替尼最常见不良反应为脱发，而舒尼替尼更易出现血液学毒性和皮肤毒性，3/4级中性粒细胞减少/高血压/PPES发生率更高

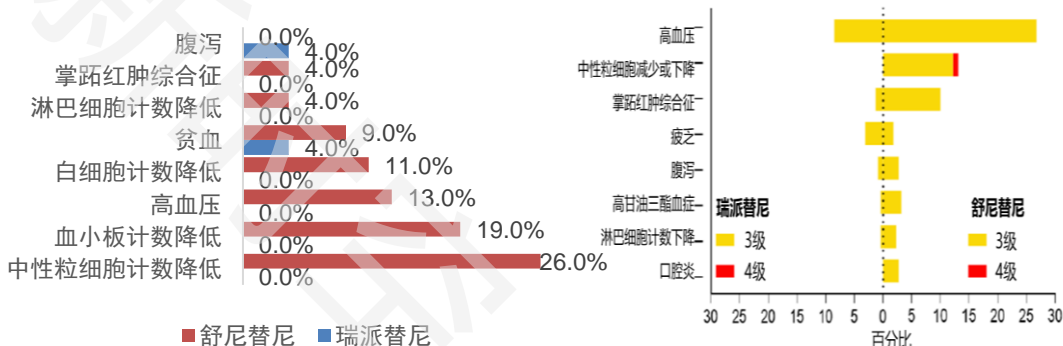
国内外TEAE发生率汇总情况

参数, n (%)	中国2L研究		INTRIGUE	
	瑞派替尼 (N=54)	舒尼替尼 (N=54)	瑞派替尼 (n=223)	舒尼替尼 (n=221)
3/4级治疗中出现的不良事件(TEAE)	19 (35)	35 (65)	95 (42.6)	149 (67.4)
与研究药物相关的3/4级TEAE	9 (17)	30 (56)	60 (26.9)	128 (57.9)
导致减量的TEAE	12 (22)	17 (32)	45 (20.2)	107 (48.4)
导致暂停治疗的TEAE	10 (19)	28 (52)	70 (31.4)	95 (43.0)
导致终止治疗的TEAE	5 (9)	8 (15)	11 (4.9)	20 (9.0)
导致死亡的TEAE	0	2 (4)	6 (2.7)	8 (3.6)

## 舒尼替尼的血液学毒性和皮肤毒性更大

中国2L研究：治疗中出现的3/4级TRAE（在任一组中发生率 ≥2%）

INTRIGUE研究：任一组发生率 ≥2%且两组间绝对差异 ≥1%的3/4级TEAEs



1. Bauer, S., et al. J Clin Oncol 2022 Dec 1;40(34):3918-3928 2. Jian Li, et al. ASCO-GI 2023. Abstract #:8033.

3. Robin Lewis-Jones, et al. 2023 ASCO.Poster Bd #458

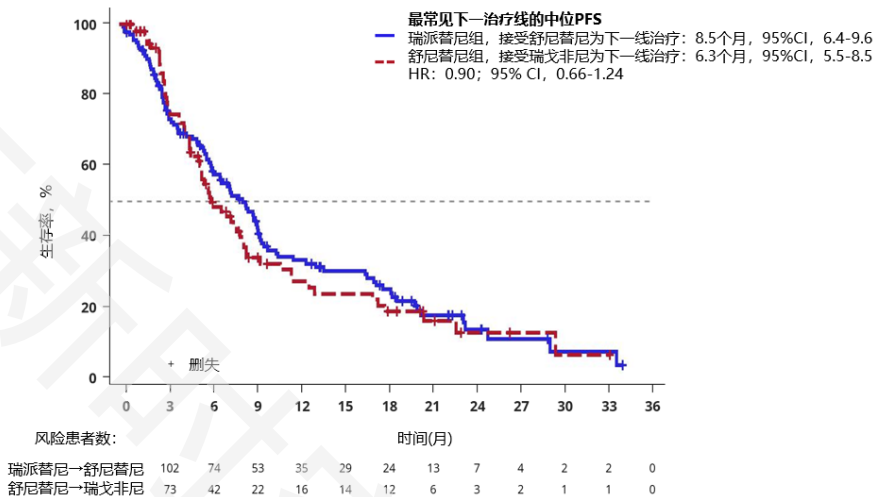
# 下一线治疗：瑞派替尼二线治疗不影响后续舒尼替尼等TKI的疗效



## 表2. AP ITT人群的三线治疗方案

治疗方案	瑞派替尼 (n=226)	舒尼替尼 (n=227)
接受三线治疗的患者, n(%)	158 (69.9)	142 (62.6)
舒尼替尼	135 (59.7)	0
伊马替尼	9 (4.0)	10 (4.4)
瑞戈非尼	7 (3.1)	97 (42.7)
阿伐替尼	4 (1.8)	3 (1.3)
甲磺酸伊马替尼	1 (0.4)	0
伊马替尼+塞利尼索	1 (0.4)	0
司美替尼	1 (0.4)	0
瑞派替尼	0	20 (8.8)
研究药物 <sup>a</sup>	0	3 (1.3)
Avelumab+瑞戈非尼	0	2 (0.9)
伦伐替尼	0	2 (0.9)
瑞戈非尼+西罗莫司	0	1 (0.4)
瑞格列奈+瑞派替尼	0	1 (0.4)
索拉非尼	0	1 (0.4)
替莫唑胺	0	1 (0.4)
曲美替尼	0	1 (0.4)

## 三线治疗方案——最常见治疗的mPFS



- 目前, 瑞派替尼作为二线治疗, 进展后约85% (135/158) 的患者选择了**舒尼替尼**作为三线治疗, 这部分患者三线舒尼替尼治疗的**mPFS为8.5个月**;
- 舒尼替尼作为二线治疗, 进展后约68%(97/142)的患者选择了瑞戈非尼作为三线治疗, 14% (20/142) 的患者选择了瑞派替尼作为三线治疗, 其中接受瑞戈非尼三线资料的mPFS为6.3个月。

# 瑞派替尼前线使用疗效更佳，多靶点TKI似乎受治疗线数影响较小

## 见微知著——药物的作用机制和耐药机制

### 瑞派替尼前线使用疗效更明显 (mPFS)

研究	2L	4L
INTRIGUE/INVICTUS	8.3个月*	6.3个月
I期FIH研究	10.7个月	5.5个月
2L/4L中国桥接研究	13.8个月**	6.4个月

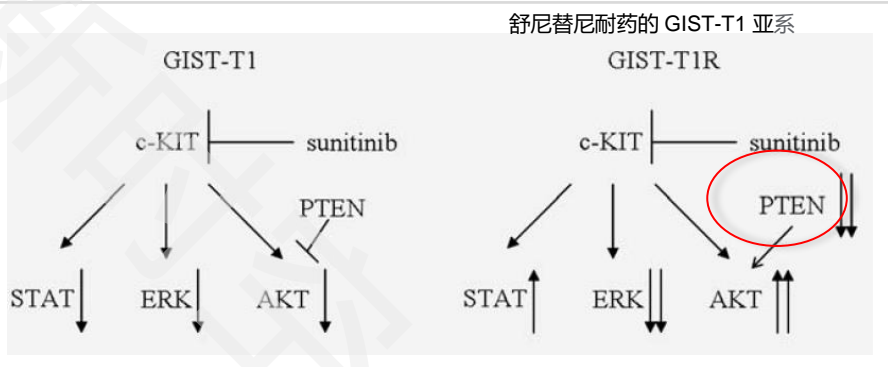
\*KIT 11人群; \*\*KIT 11人群 研究者评估结果

### 舒尼替尼和瑞戈非尼的疗效似乎受治疗线数影响较小(mPFS)

研究	药物	2L	3L	4L
INTRIGUE	舒尼替尼	8.3个月	8.5个月	----
VOYAGER	瑞戈非尼	----	5.5个月	5.6个月



- 多靶点TKI，靶向KIT、PDGFRA、VEGFR等多个靶点，一方面通过直接的抗肿瘤活性抑制肿瘤生长，另一方面通过对VEGFR和PDGFR-β的双重抑制可增强抗血管生成活性，达到“饿死”肿瘤的作用。
- 有报道胃肠间质瘤细胞长期暴露于舒尼替尼，诱导PTEN 基因表观遗传沉默，介导Akt激活，引起药物耐药



1. Bauer, S., et al. J Clin Oncol (2022). 40(34): 3918-3928
2. Kang, Y. K., et al. J Clin Oncol (2021). 39(28): 3128-3139.
3. PJohn Raymond Zalcborg, et al. 2024 ASCO GI.Poster Bd #M3
4. Shitara, K et al. Annals of oncology vol. 30,2 (2019): 259-265.
5. Chen, Yen-Yang et al. Peer J vol. 8 e10382. 13 Nov. 2020
6. Sun Yongkun, et al. [J] .Hepatol Int, 2021, 15: 621-629.
7. Yang J, et al. Int J Cancer. 2012 Feb 15;130(4):959-66.

# 多靶点TKI耐药机制更加复杂，可能减弱后续高选择性KIT抑制剂的疗效

- 长期使用多靶点TKI可能导致GIST肿瘤微环境更为复杂：①对KIT激酶的抑制作用使得KIT突变类型复杂化 ②抗血管生成作用导致肿瘤在长期缺氧压力下，上调HIF/HGF/FGF等各种转录因子和生长因子，启动细胞自噬、血管新生、增加侵袭性等作用，导致细胞凋亡逃逸、肿瘤细胞增殖和转移

## 抗血管作用的耐药机制

- ① 乏氧诱导细胞自噬启动，抑制细胞凋亡；
- ② MMP/HGF生长因子上调，增加肿瘤细胞侵袭力；
- ③ FGF等其他促血管因子上调，与FGFR受体结合激活下游信号，促进肿瘤增殖和血管新生；
- ④ 招募骨髓源性启动子细胞，促进血管新生；
- ⑤ 增加血管周细胞覆盖

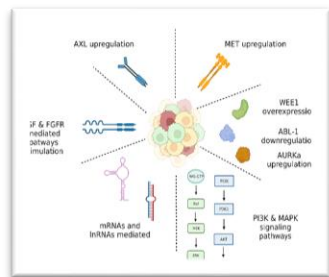
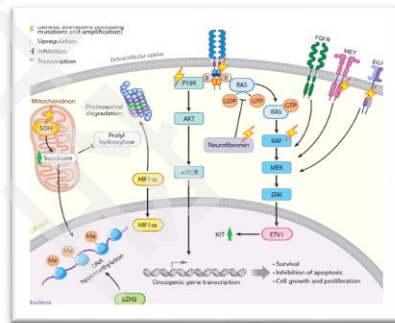
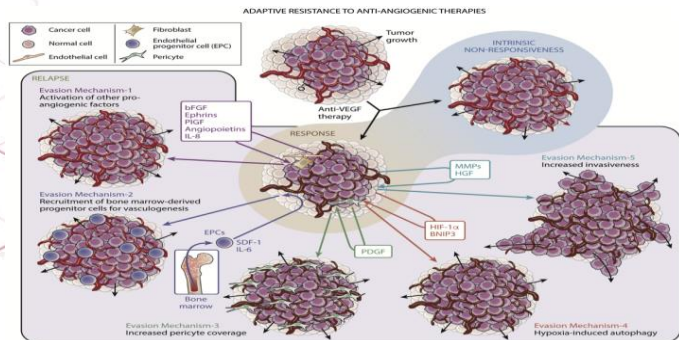
多靶点TKI

复杂化

肿瘤微环境

## GIST耐药机制

- ① 驱动基因KIT/PDGFRA出现继发突变
- ② FGFR/MET/AXL等其他激酶介导的旁路信号通路激活
- ③ 细胞自噬和mRNA/lncRNAs失调等介导的细胞凋亡逃逸过程
- ④ WEE1/ABL-1/AURKa上调引起的KIT过表达等
- ⑤ 下游PI3K/MAPK信号通路的持续激活。



1. Chandra Ankush, et al. [J]. Semin Cancer Biol, 2020, 66: 75-88. 2. van Beijnum, J. R., et al. Pharmacol Rev (2015). 67(2): 441-461. 3. Huang, M., et al. Drug Resist Updat (2022). 64: 100849. 4. Dermawan, J. K., et al. Annu Rev Pathol (2022). 17: 323-344. 5. Di Vito, A., et al. Pharmacol Ther (2023). 108475.

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



# CSCO指南首次对二线治疗根据原发基因突变类型进行精准治疗推荐



## ➤ CSCO指南将瑞派替尼作为原发KIT外显子11突变二线治疗的I级推荐



2023 CSCO 胃肠间质瘤诊疗指南：瑞派替尼用于伊马替尼标准剂量失败后的原发KIT外显子11突变二线治疗修订为I级推荐



2023 V1 NCCN胃肠间质瘤诊疗指南二线治疗推荐新增：舒尼替尼不耐受的患者，考虑瑞派替尼 150mg/d 治疗

内容	I 级推荐	II级推荐	III级推荐
伊马替尼标准剂量治疗失败	舒尼替尼（1A类） <b>瑞派替尼（原发KIT 外显子11突变）（1A类）</b>	伊马替尼增加剂量（2A类）	达沙替尼（3类）

SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS FOR UNRESECTABLE, PROGRESSIVE OR METASTATIC DISEASE

First-line Therapy	Second-line Therapy	Third-line Therapy	Fourth-line Therapy	Additional Options After Progression on Approved Therapies <sup>c,d</sup>
<b>Preferred Regimen</b> • Imatinib <sup>6,1,2</sup> (category 1) for sensitive mutations (excluding PDGFRα exon 18 mutations that are insensitive to imatinib including D842V)	<b>Preferred Regimen</b> • <b>Sunitinib<sup>7</sup> (category 1)</b> • For patients intolerant of second-line sunitinib, consider changing to ripretinib 150 mg daily <sup>1,8</sup>	<b>Preferred Regimen</b> • Regorafenib <sup>6,10</sup> (category 1)	<b>Preferred Regimen</b> • Ripretinib 150 mg daily <sup>4,11</sup> (category 1)	<b>Useful in Certain Circumstances</b> • Avapritinib <sup>3</sup> • Cabozantinib <sup>1,2</sup> • Everolimus + TKI <sup>9,13</sup> • Nilotinib <sup>14,15</sup> • Pazopanib <sup>16</sup> • Ripretinib dose escalation to 150 mg BID (if previously treated with ripretinib 150 mg daily) <sup>5,h,17,18</sup> • Sorafenib <sup>19,21</sup> • Ponatinib <sup>22</sup>
<b>Preferred Regimen</b> • Avapritinib <sup>3</sup> for GIST with PDGFRα exon 18 mutations that are insensitive to imatinib (including PDGFRα D842V)	• Dasatinib <sup>9</sup> (Other recommended regimen)			<b>Useful in Certain Circumstances</b> • Ripretinib 150 mg daily • Ripretinib dose escalation to 150 mg BID (if previously treated with ripretinib 150 mg daily) <sup>5,h,17</sup>
<b>Useful in Certain Circumstances</b> • ATRK gene fusion-positive GIST only • Larotrectinib <sup>4</sup> • Entrectinib <sup>5</sup> • SDH-deficient GIST • Sunitinib • Regorafenib • Pazopanib • Imatinib/bimimetinib <sup>6</sup> (category 2B) • BRAF V600E mutations • Dabrafenib + trametinib				

<sup>c</sup> Therapies based on identification of driver mutations.

<sup>d</sup> Regimens are ordered alphabetically and not according to order of preference.

<sup>e</sup> FDA-approved TKIs for the treatment of GIST.

<sup>f</sup> Ripretinib is FDA-approved for the treatment of adult patients with advanced GIST who have received prior treatment with 3 or more kinase inhibitors, including imatinib.

<sup>g</sup> TKIs to be considered for use in combination with everolimus include imatinib, sunitinib, or regorafenib.

<sup>h</sup> An additional clinical benefit may be obtained with the use of ripretinib 150 mg BID upon progression on ripretinib 150 mg daily.

<sup>i</sup> Ponatinib demonstrated activity in advanced GIST, particularly in patients with KIT exon 11 mutant disease.

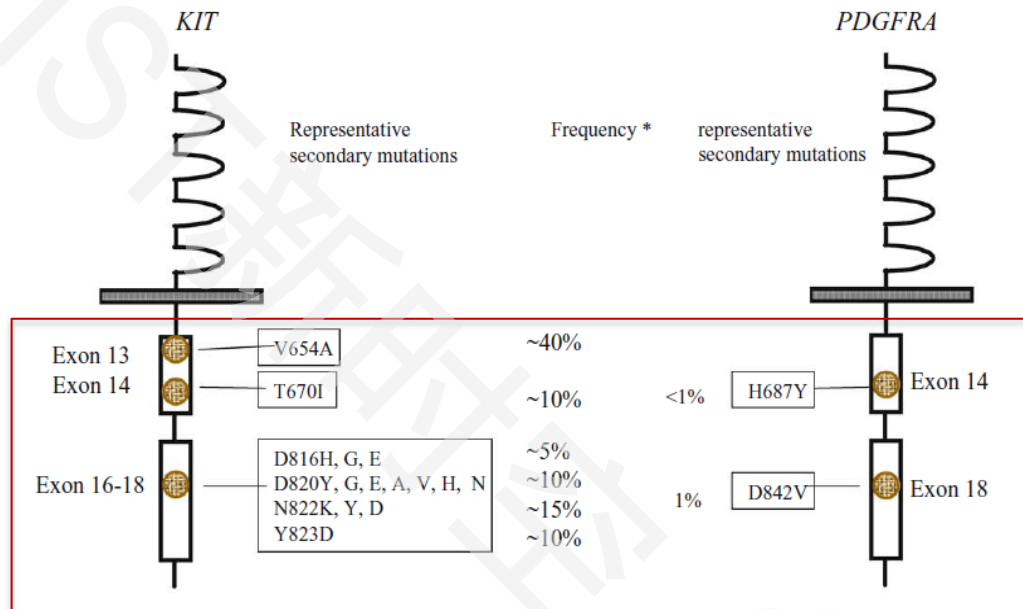
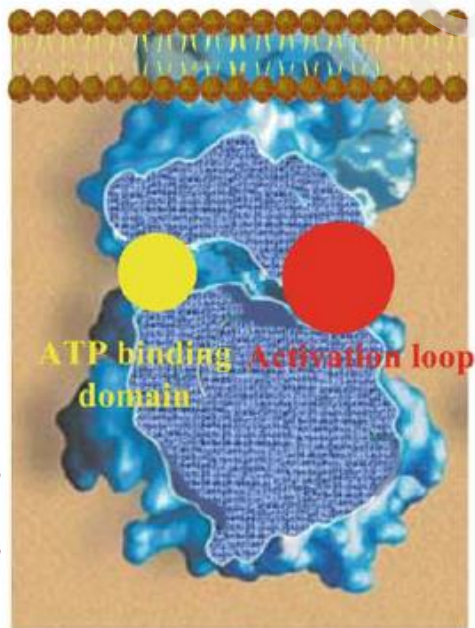
### 1 GIST精准治疗历程——按线+精准

### 2 GIST一线精准治疗——精益求精

### 3 GIST二线精准治疗——大势所趋

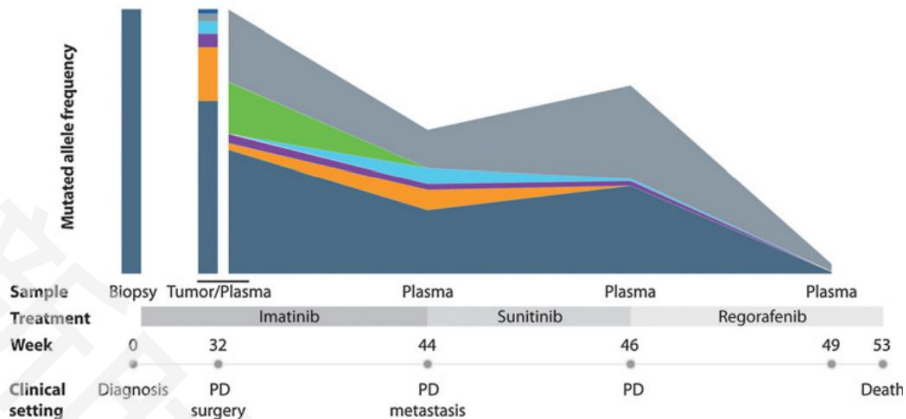
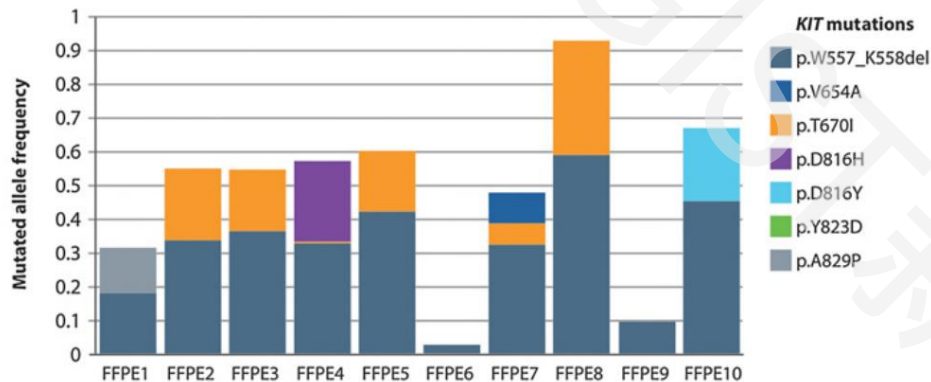
### 4 GIST精准治疗的挑战

# 精准治疗能否更加细化：基于不同的继发突变类型？





# 基于继发突变的检测在临床实践中面临几个挑战： 伊马替尼耐药后，GIST基因突变的时空异质性



- 1例有巨大肿块的GIST患者一线伊马替尼治疗进展后手术，对同一病灶的10个不同取样点进行基因检测，结果显示原发突变同为KIT外显子11，不同取样部位的继发突变却不同，表现出高度**空间异质性**（6个不同的继发突变）
- 患者病程中肿瘤突变的演变耐药：突变随着不同的治疗方案发生明显变化，呈现**时间异质性**。
- 这种时空异质性导致单一的组织可能无法反映继发突变全貌，同时伊马替尼耐药后，组织样本的采集充满挑战。

# NGS-ctDNA液态活检技术具有应用前景，但检出率受多种因素影响



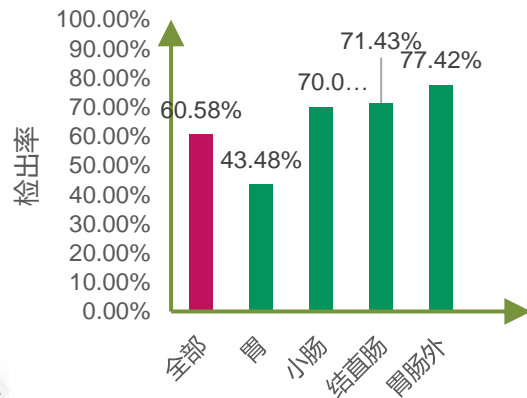
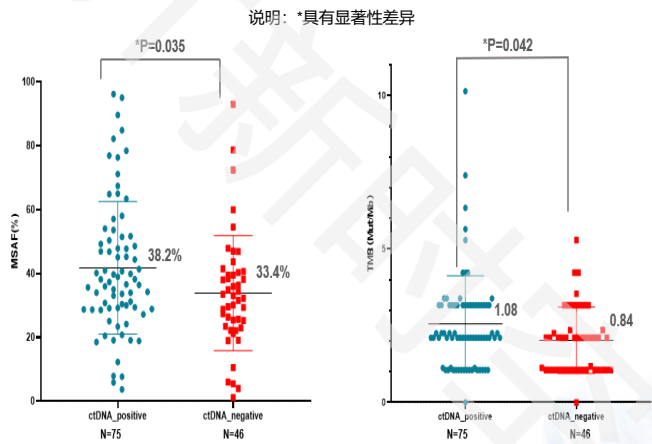
- NGS-ctDNA液态活检技术具有无创、实时、全面的优势，可以很好的克服肿瘤异质性，但检出率受多种因素影响；
- GIST具有包膜特性，肿瘤脱落率低，GIST的ctDNA检出率相对其他实体瘤均处于较低水平<sup>1</sup>。

ctDNA检测的阳性率受肿瘤负荷影响  
肿瘤负荷较低时，ctDNA不易检测出来

ctDNA检测的阳性率与突变数量和突变丰度有关  
突变数量和突变丰度较低时，ctDNA不易检测出来

ctDNA检测的阳性率受原发部位影响  
原发于胃时，ctDNA检测率相对更低

变量	ctDNA 突变阳性	肿瘤 FFPE 突变阳性	检出率, %
所有患者 (n=36)	20	36	56
原发性肿瘤	0	3	0
转移性低负荷和缓解	0	8	0
转移性低负荷和进展	0	5	0
转移性高负荷和缓解	1	1	100
转移性高负荷和进展	19	19	100



说明：排除17例发病部位不明的样本

一项研究对36例GIST患者的组织样本和配对血液样本进行NGS检测发现：ctDNA检测阳性率与肿瘤负荷有关，肿瘤负荷低或局限性疾病的ctDNA检出率为0

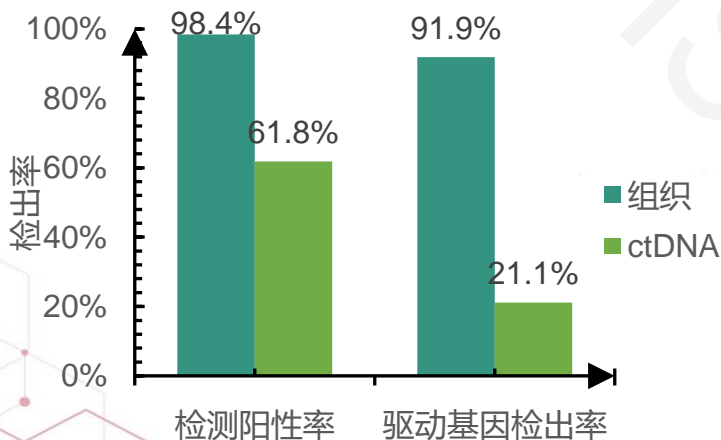
1. Zhang Y, et al. Nat Commun. 2021 Jan 4;12(1):11.
2. JCO Precision Oncology 2020 :4, 66-73.
3. Hao Xu, et al. 2022 ASCO GI. Abstract#:352212

一项纳入未接受TKI治疗的123例中国晚期转移/不可手术的GIST患者组织样本和配对血液样本进行NGS检测发现：

- ctDNA阳性对应的组织样本突变丰度和TMB显著更高 (P<0.05)，提示当组织样本具有更高的突变数量与突变丰度时，ctDNA更易检测阳性
- 发病部位为小肠和胃肠外的ctDNA检出率显著高于胃 (P<0.05)

# GIST ctDNA检测相较于组织样本检测的灵敏度有限，在二线人群中局限性更为明显

ctDNA检测阳性率低于组织样本检测



- 一项纳入未接受TKI治疗的123例中国晚期转移/不可手术的GIST患者组织样本和配对血液样本进行NGS检测发现：血浆样本的检测阳性率和驱动基因检出率均明显低于组织样本
  - 123例组织的检测阳性率为98.4% (121/123)，其中阳性样本中驱动突变检出率为91.9% (113/123)
  - 123例基线血浆的检测阳性率为61.8% (76/123)，其中阳性样本中驱动突变检出率为21.1% (26/123)

ctDNA与组织活检的一致性在≥四线人群中较高，而二线人群中差异较大，甚至原发突变的检出率也不容乐观

主要研究	入组人群	检测形式	KIT 11突变例数	KIT 11突变比例	KIT 9突变例数	KIT 9突变比例
INTRIGUE	二线	组织(n=453)	327	72%	60	13%
		血液(n=362)	157	43%	36	10%
INVICTUS	≥四线	组织(n=129)	75	58%	20	16%
		血液(n=121)	66	55%	19	16%

备注：ctDNA检测均采用Guardant360 NGS 液体活检检测

## 二线INTRIGUE研究中ctDNA突变的检出情况

入组患者 (例)	收到血液样本患者	ctDNA分析#	ctDNA检出	KIT/PDG FRA检出	KIT突变	原发突变 KIT11/9**	KIT 13/14**	KIT 17/18**
453	374	362	280	221	213	193	81	89
100%	83%	80%	62%	49%	47%	43%	18%	20%

备注：\*79例患者未收到样本，#12例样本质量不合格，\*\*每个类别 (KIT外显子9、11、13/14或17/18) 下的组并不相互排斥，患者可能出现在一个以上的组别中，原发突变11/9的193为约数(KIT11 157例, KIT 9 36例)。

- Hao Xu, et al. 2022 ASCO GI. Abstract #: 352212 poster#662
- Sebastian Bauer, ASCO Plenary Series: January 2023. Abstract #: 397784
- Michael C Heinrich, et al. 2022 ASCO. Abstract #: 359881.
- von Mehren, et al. ESMO 2021 Poster: 1540P.
- Blay JY, et al. Lancet Oncology. 2020 Jul;21(7):923-934.
- Bauer S, et al. Clin Cancer Res. 2021 Dec 1;27(23):6333-6342.
- S. Bauer, et al. CTOS 2020. #paper 26
- Heinrich, M. C., et al. Nat Med. 2024 Jan 5.

# 液体活检具有应用前景，但仍处于探索研究阶段，尚不能指导GIST诊治



## 他山之石——NSCLC中，液体活检不能代替组织活检

- Plasma Cell-Free/Circulating Tumor DNA Testing:
  - ▷ Cell-free/circulating tumor DNA testing should not be used in lieu of a histologic tissue diagnosis.
  - ▷ Some laboratories offer testing for molecular alterations examining nucleic acids in peripheral circulation, most commonly in processed plasma (sometimes referred to as "liquid biopsy").
  - ▷ Studies have demonstrated cell-free tumor DNA testing to generally have very high specificity, but significantly compromised sensitivity, with up to a 30% false-negative rate; however, data support complementary testing to reduce turnaround time and increase yield of targetable alteration detection.
  - ▷ Published guidelines elaborating standards for analytical performance characteristics of cell-free tumor DNA have not been established, and in contrast to tissue-based testing, no guidelines exist regarding the recommended performance characteristics of this type of testing.
  - ▷ Cell-free tumor DNA testing can identify alterations that are unrelated to a lesion of interest, for example, clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP).
  - ▷ The use of cell-free/circulating tumor DNA testing can be considered in specific clinical circumstances, most notably:
    - ◊ If a patient is medically unfit for invasive tissue sampling
    - ◊ In the initial diagnostic setting, if following pathologic confirmation of a NSCLC diagnosis there is insufficient material for molecular analysis, cell-free/circulating tumor DNA can be used; however, follow-up tissue-based analysis for all patients in which an oncogenic driver is not identified should be planned (see NSCL-18 for oncogenic drivers with available targeted therapy options).
    - ◊ In the initial diagnostic setting, if tissue-based testing does not completely assess all recommended biomarkers owing to tissue quantity or testing methodologies available, consider repeat biopsy and/or cell-free/circulating tumor DNA testing.
    - ◊ In the initial diagnostic setting, if the feasibility of timely tissue-based testing is uncertain, concurrent cfDNA testing may aid in biomarker evaluation for treatment selection, provided negative results are considered per above limitations.

- 1、液体活检不能代替组织活检；液体活检特异性高，灵敏度显著降低，假阴性率高达30%，目前尚无关于此类检测推荐性能特征的指南。
- 2、在特定临床情况下，可考虑液体活检：不适合进行侵入性组织活检/材料不足，但对于阴性患者，应计划进一步基于组织的检测等

## 液体活检结果尚不能指导GIST诊治

### 胃肠间质瘤基因检测与临床应用的 中国专家共识（2021版）

#### 4 液体活检

【共识 14】液体活检不应作为 GIST 基因检测常规手段（证据等级：低；推荐强度：强推荐；专家组赞同率：100%）。

液体活检技术是一种以人体血液或体液作为检测标本，通过对肿瘤或转移灶释放物质监测以获取肿瘤相关信息的新兴诊断技术。液体活检相对于常规侵入式组织活检具有创伤小、可反复取材及能有效克服肿瘤异质性等优势，对于不易获取组织标本的 GIST 患者具有一定应用前景<sup>[48]</sup>。但是当前液体活检技术在 GIST 诊断和治疗领域仍处于探索研究阶段，因此不推荐单纯依靠液体活检结果来指导 GIST 诊治。

# 耐药后GIST分子检测可以增加范围，但组织检测仍为金标准

病理类型	I 级推荐	II级推荐	III级推荐
经典型GIST	Sanger测序 外显子突变检测包括 KIT: 9, 11, 13, 17 PDGFRA: 12, 14, 18	二代基因测 序 (NGS) <sup>a</sup>	
继发耐药突变 GIST	增加KIT: 14, 18	NGS <sup>a</sup>	
野生型GIST	NGS <sup>a</sup>		FISH <sup>b</sup>



**当下中国耐药GIST患者如何实施精准治疗？  
基于基因突变指导精准治疗可最大化临床获益**



## · 总 结 ·

- ❖ GIST 分子特征的认识为精准治疗奠定了良好基础，靶向KIT/PDGFR的靶向药物极大的改善了晚期GIST患者的生存。目前晚期GIST患者按线和精准治疗并存，随着分子分型在初诊GIST患者中越来越广泛的应用以及针对不同靶点的靶向药物开发，使得晚期GIST一线精准治疗精益求精；
- ❖ 伊马替尼进展后，KIT外显子11 突变和KIT外显子9 突变的耐药机制不同，精准靶向KIT/PDGFR的新型开关控制抑制剂瑞派替尼和多靶点TKI舒尼替尼，在KIT 11和KIT 9 突变患者二线治疗的表现也有差异，携带KIT外显子11 突变的患者更能从瑞派替尼治疗中获益，且不影响后续多靶点TKI的疗效，CSCO指南首次对二线治疗根据原发基因突变类型进行精准治疗推荐；
- ❖ 基于不同的继发突变类型可能让伊马替尼耐药后的精准治疗更加细化，但目前临床可用的检测方法有限，液体活检具有应用前景，但仍处于研究探索阶段，组织检测仍为金标准。伊马替尼耐药后，当下中国耐药GIST患者如何实施精准治疗？基于基因突变指导精准治疗可最大化临床获益。

谢谢!