2026 ESMO胃肠间质瘤诊疗进展精粹

郝静

山东大学齐鲁医院

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发
本文提及的部分药品/设备和相关适应症尚未获得国家药品监督管理局的批准

2026年欧洲肿瘤内科学会年会(ESMO)胃肠间质瘤报道一览

会议时间：2026年10月23日-27日　　**会议地点：** 西班牙 马德里

GIST新药研究进展

- 3718RO：StrateGIST 1研究中 KIT 循环肿瘤DNA（ctDNA）的分子学应答（MR）：一项在晚期胃肠间质瘤（GIST）患者中评价 Velzatinib（IDRX-42）的 I/Ib 期研究
- 3719RO：强效高选择性KIT抑制剂NB003用于晚期胃肠间质瘤（GIST）患者的首项人体 I 期临床试验最终结果
- 3717RO：Peak 3期研究交叉治疗：晚期GIST患者经舒尼替尼单药治疗后接受Bezuclastinib+舒尼替尼联合治疗

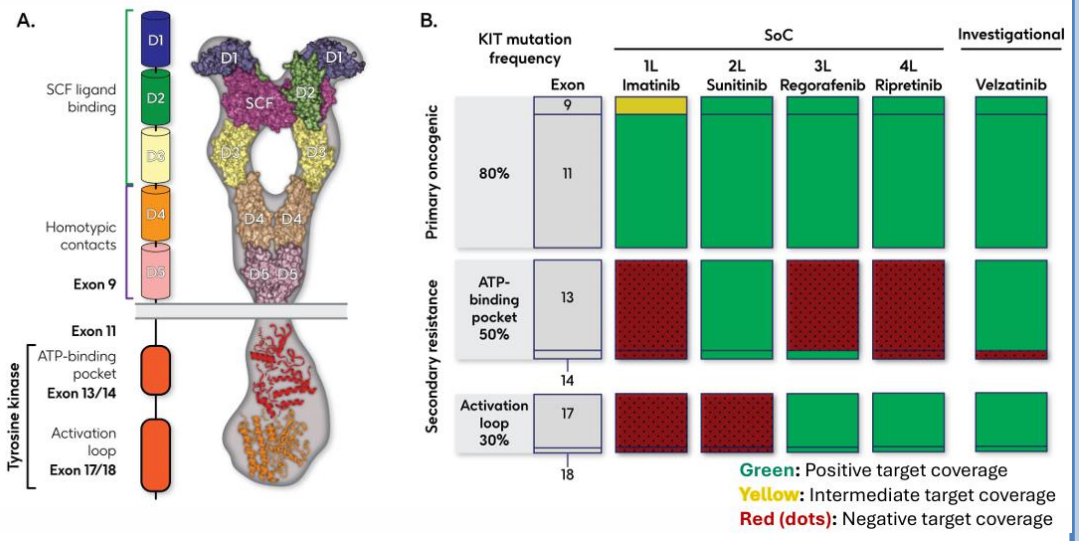
GIST临床特征相关

- 3753P：携带罕见突变的胃肠间质瘤（GIST）的临床描述与复发风险：一项NETSARC+回顾性研究
- 3769P：GIST患者的第二原发恶性肿瘤：真实世界队列中的临床与分子相关性

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

Velzatinib是一种新型高选择性KIT抑制剂，可靶向GIST中广谱KIT突变[1-3]

- 大多数GIST存在KIT激活突变，TKI耐药由KIT继发突变驱动[4-7]
- 在 StrateGIST 1 中，Velzatinib(IDRX-42)在晚期或转移性GIST的各线治疗中均显示持久的肿瘤控制[8,9]



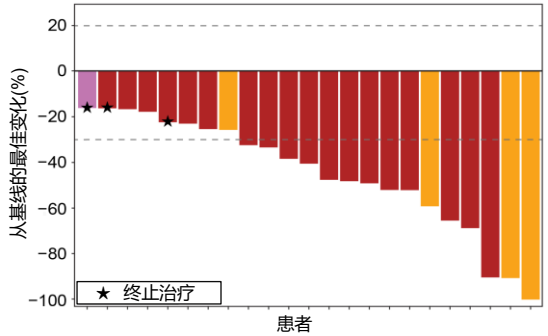
GIST：胃肠间质瘤；mGIST：转移性或晚期胃肠间质瘤；TKI：酪氨酸激酶抑制剂

1. De Sutter L, et al. Clin Cancer Res 2023;29(15):2859–68; 2. Esdar C, et al. Mol Canc Ther 2025;24(7):1040–53; 3. Blum A, et al. J Med Chem 2023;66(4):2386–95; 4. Mühlenberg T, et al. J Clin Oncol 2024;42(12):1439–49; 5. Heinrich MC, et al. Nat Med 2024;30(2):498–506; 6. Serrano C, et al. Ann Oncol 2023;34(7):615–25; 7. Serrano C, et al. Br J Cancer 2019;120(6):612–20; 8. Jones R. Presented at The American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 30, 2026; 9. Chicago, IL, USA;Heinrich M. Presented at The American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 31, 2026; Chicago, IL, USA; 10. Shi X et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2016;113(33):E4784–93; 11. Demetri GD, et al. Lancet 2013;381(9863):295–302; 12. Du J, et al. Pathol Oncol Res 2020;26(1):91–100; 13. Kawabata K, et al. Gastric Cancer 2025;28(5):899–910; 14. Nannini M, et al. Sci Rep 2026;16:855; 15. Wang C, et al. World J Surg Oncol 2025;23(1):444.

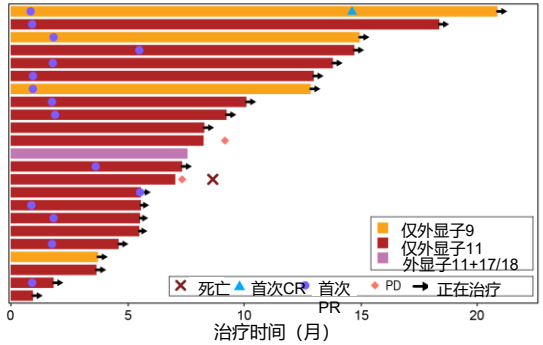
仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

StrateGIST 1研究：Velzatinib在一线或二线治疗中展现出良好的临床活性

根据mRECIST标准评估的肿瘤靶病灶最佳变化(1L)

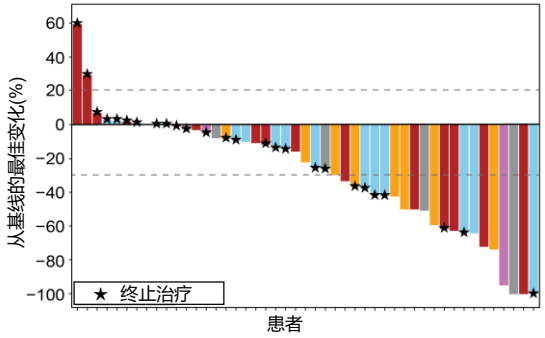


治疗持续时间与反应（1L）

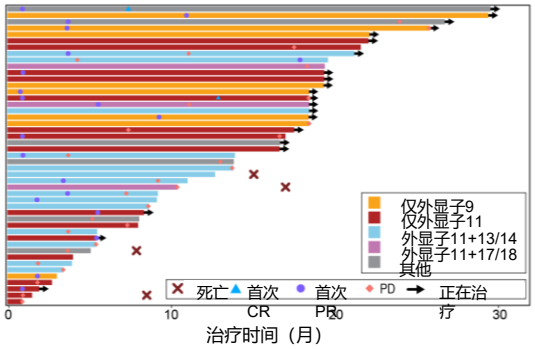


- 未确认的客观缓解率为65%（95%CI：42.7~83.6）；确认的客观缓解率为61%（95%置信区间：38.5~80.3）；所有1L患者肿瘤体积均出现缩小。
- 中位mTTR（最小值，最大值）为1.8（1，13）个月，截至数据截止时间，83%的患者仍在继续治疗

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。

➢ StrateGIST 1 (NCT05489237)：评估IDRX-42在晚期GIST患者中安全性和疗效的1/1b期研究，共有23名1L患者和48名2L患者纳入疗效分析评估。

数据源自疗效分析人群。1L，一线；CR，完全缓解；mRECIST，改良版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。

Robin L Jones, et al. 2026 ASCO. Oral 11501.

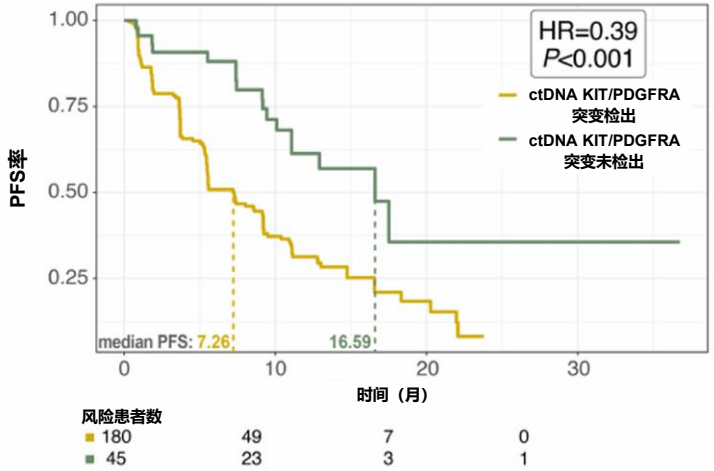
仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

突变型KIT（mKIT）ctDNA是mGIST中有前景的潜在生物标志物

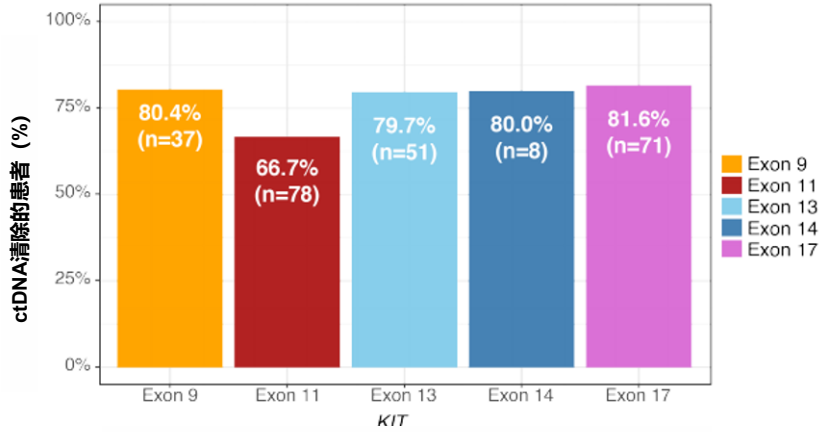
研究背景

- 影像学评估治疗反应与疾病进展常较困难，需要更优的疗效预测工具[1]
- ctDNA检测是研究耐药有前景的工具[2,3]，有望同时改善风险分层，并提供对肿瘤负荷的整体、纵向评估
- 在覆盖大多数继发耐药突变的第五代药物及联合方案中，ctDNA检测的价值尚不明确

基线ctDNA水平与PFS强相关



无论KIT突变类型，velzatinib均可清除大多数患者的mKIT ctDNA[a]



ctDNA清除定义为mKIT相关ctDNA水平降低 >99%

本次分析基于StrateGIST 1 研究患者，探讨ctDNA中mKIT清除对肿瘤控制的影响[b]

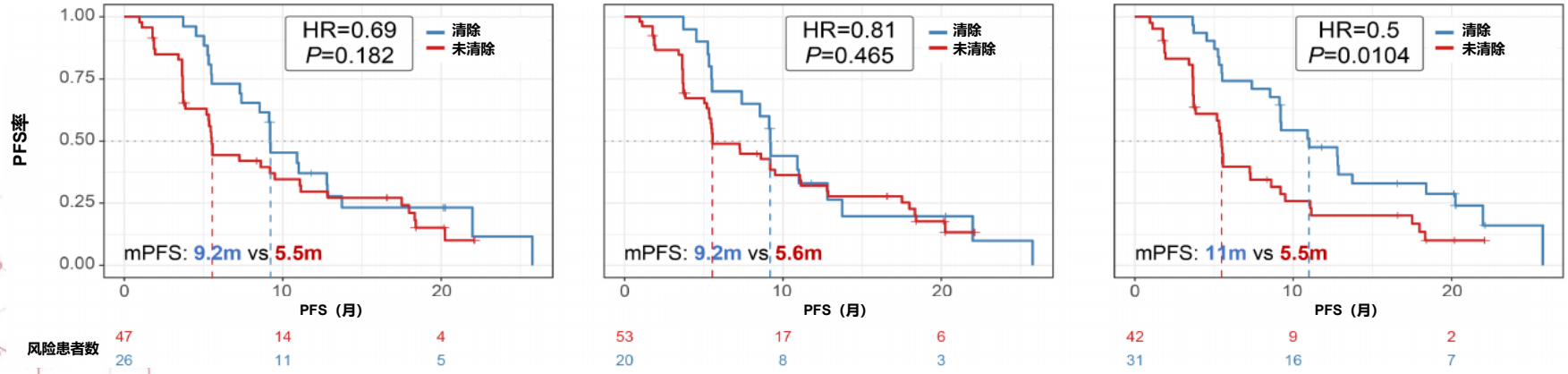
ctDNA，循环肿瘤DNA；GIST，胃肠道间质瘤；mGIST，转移性或晚期GIST；mKIT，突变型KIT；VAF，变异等位基因频率。
a若患者存在一个以上突变，则在每个柱中按突变数重复计入；柱内n值表示ctDNA清除的患者例数。
b突变型KIT（mKIT）指源自GIST、携带KIT或PDGFRA体系突变的ctDNA。

1. Chi P, et al. J Clin Oncol 2022;40(9):997–1008. 2. Grunewald S, et al. Cancer Discov. 2021;11(1):108–125. 3. Arshad J, et al. JCO Precis Oncol. 2020;4:66–73.

S. Bauer, et al. 2026 ESMO. 3178RO.

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

在三种检测方法中，mKIT maxVAF清除与PFS的相关性最强[a]



清除定义为各检测方式下 ctDNA 下降 >99%。每项分析均纳入 73 例共同患者，以确定最准确的方法。

ctDNA，循环肿瘤 DNA；G360，Guardant Health 360；HR，风险比；maxVAF，最大变异等位基因频率；mKIT，突变型 KIT；mPFS，中位无进展生存期；mRECIST，实体瘤疗效评价标准（修改版）；VAF，变异等位基因频率。
a ctDNA 清除定义为 mKIT VAF（含 KIT 与 PDGFRA）自基线下降 >99%。本分析中，临床活性按 mRECIST v1.1 评估，血浆样本于基线及第 2、4、8、32 周采用 G360（74 基因 panel）检测；此处展示第 8 周 ctDNA 清除结果。使用人工智能（AI）技术辅助编码，但未用于图形生成。
b Guardant 采用专有算法，基于平均 VAF 并过滤克隆性造血相关变异以计算分子响应。
c 平均 VAF 按全部体系变异计算，未过滤克隆性造血相关变异。
d MaxVAF 为单个 KIT/PDGFRA 突变的最高 VAF，在周期 1 第 1 天与治疗中时间点之间可能存在差异。

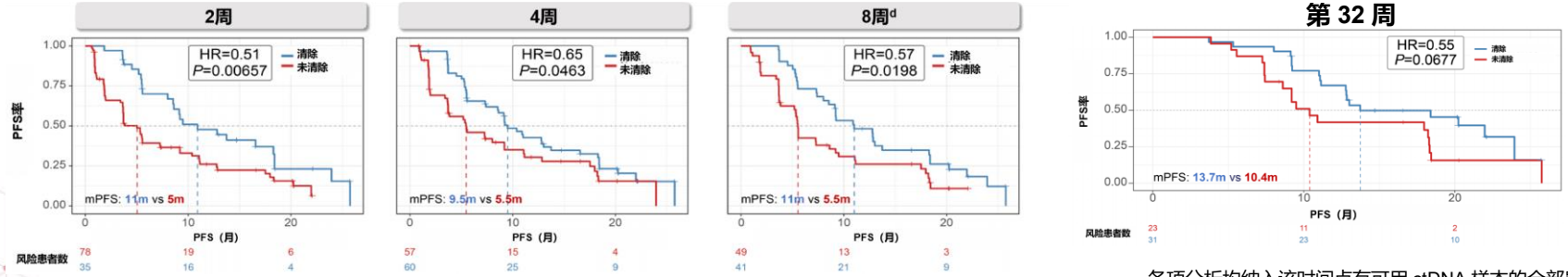
S. Bauer, et al. 2026 ESMO. 3178RO.

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

ctDNA清除可作为生物标记物，用于早期识别可能获得持久临床获益的患者

- 第 2 周即有 31% 的患者实现 mKIT ctDNA 清除，第 8 周时升至约 50%
- 第 8 周时 mKIT ctDNA 清除[a]的患者，疾病进展或死亡风险较未清除者降低 40–50%
- 57%（31/54）的患者在第 32 周实现 mKIT ctDNA 清除，实现 mKIT ctDNA 清除的患者观察到更长的 PFS

各访视点 mKIT maxVAF 清除与 PFS 的关系[b,c]



各项分析均纳入该时间点有可用 ctDNA 样本的全部患者。

研究结论

- 在本此探索性分析中，mKIT ctDNA清除[a]与更长的PFS相关——第8周时，与未清除者相比，疾病进展风险降低40–50%
- Velzatinib带来的ctDNA清除迅速，且随时间推移进一步提高（2周后30%，8周后约50%）
- ctDNA清除或可作为生物标记物，用于早期识别可能获得持久临床获益的患者；但仍需更大样本量和更长随访的进一步分析
- StrataGIST 3 与StrataGIST Frontline等后期试验，将进一步探索ctDNA监测在优化晚期GIST患者治疗结局中的作用

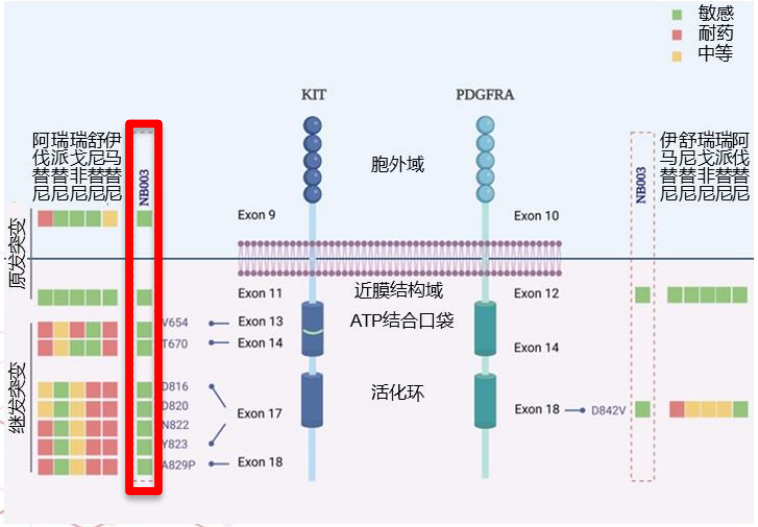
ctDNA，循环肿瘤 DNA；HR，风险比；maxVAF，最大变异等位基因频率；mKIT，突变型 KIT；mPFS，中位无进展生存期；PFS，无进展生存期。
a ctDNA 清除定义为 mKIT/PDGFRA VAF 自基线下降 >99%。
b 本研究包含既往接受各线治疗的患者。
c 研究仍在进行，并非全部样本均已完成分析。
d上一页第 8 周分析为从 73 例患者中选取的子集，用于确定各时间点 ctDNA 的最佳分析方法。数据收集仍在进行，后续分析将纳入各时间点的更多患者。

S. Bauer, et al. 2026 ESMO. 3178RO.

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

新一代广谱KIT抑制剂NB003能否给晚期GIST耐药治疗带来新的突破？

NB003是新一代小分子抑制剂，可选择性靶向GIST 中广泛的原发性和继发性耐药KIT突变；



NB003-01 研究设计

第1部分 剂量递增

（28天周期）
n=42

至少经伊马替尼治疗失败的晚期GIST

第2部分 剂量扩展
（28天周期）

队列1 (n=31)：**≥5线GIST**，至少经伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼和瑞派替尼治疗失败

队列2a (n-29)：**3线GIST**，经伊马替尼和舒尼替尼治疗失败

队列2b (n-29)：**4线GIST**，经伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼治疗失败

队列3 (n=28)：**2线GIST**，经伊马替尼治疗失败

关键目标

第1部分：评估安全性/耐受性，并确定最大耐受剂量（MTD）和推荐的2期剂量（RP2D）

第2部分：评估安全性/耐受性，并探索在不同疾病队列中的疗效。

本报告数据基于纳入剂量递增和剂量扩展队列中携带 KIT 突变的 GIST 患者 (N = 158) 的分析。

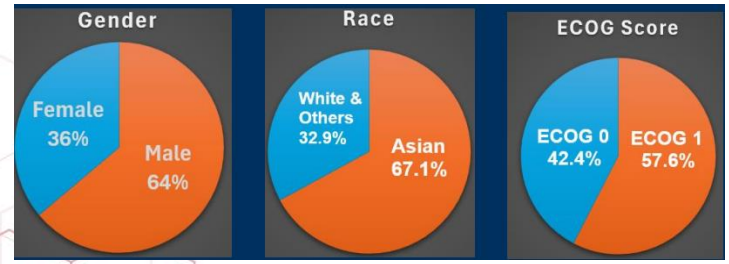
NB003-01 是一项全球、开放标签临床研究，在亚洲（中国、韩国）、北美（美国）及欧洲（法国、西班牙、英国）开展。

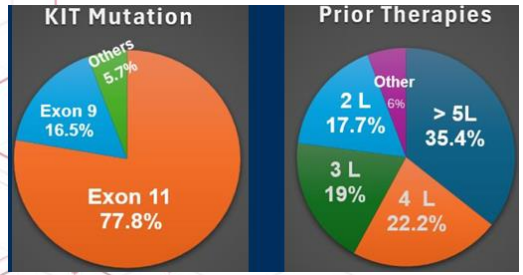
Ping Chi, et al. 2026 ESMO. Abstract #3719RO

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

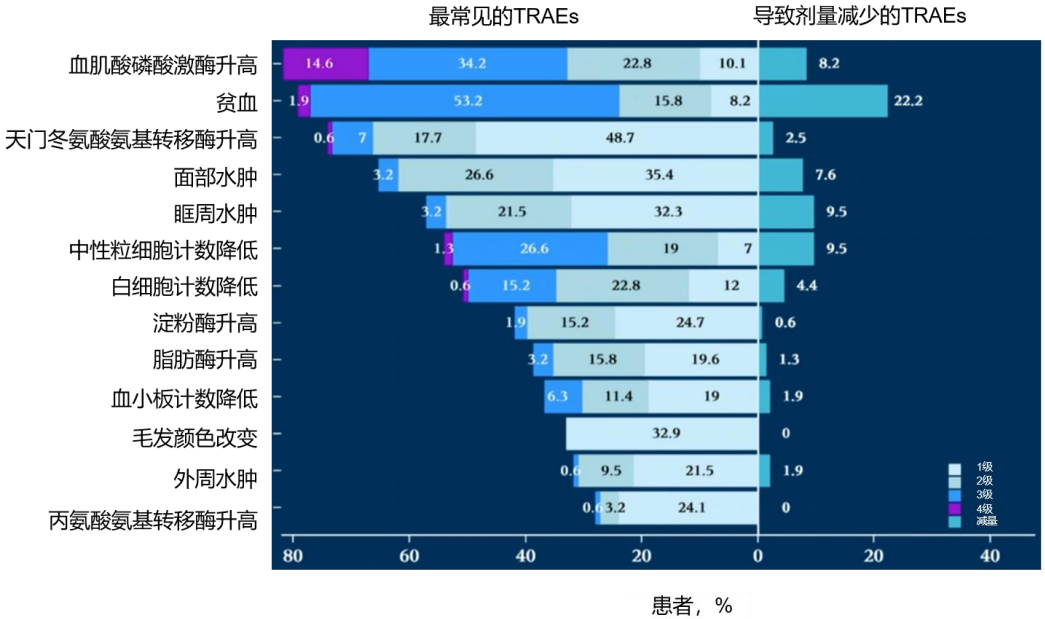
患者基线特征及安全性

- 接受NB003治疗的KIT突变型GIST患者：158例
- 中位年龄：58岁（范围 25 – 81）
- 既往TKI治疗线数中位数：3





安全性



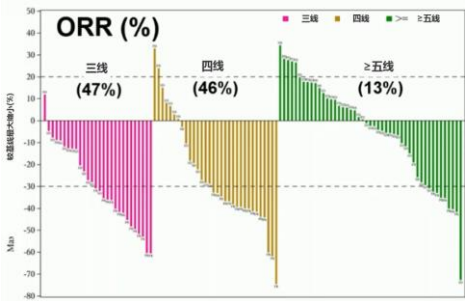
TRAE：治疗相关不良事件。

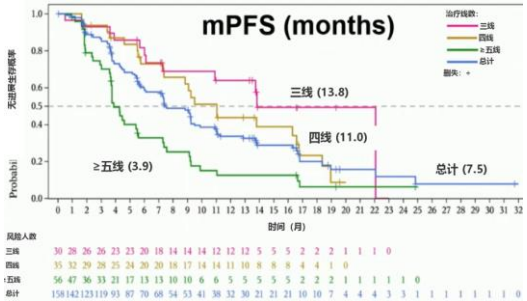
中位治疗持续时间为139天（范围：5 - 988天）。

Ping Chi, et al. 2026 ESMO. Abstract #3719RO

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

NB003在后线以及具有广谱获得性耐药突变的GIST患者中均观察到临床活性



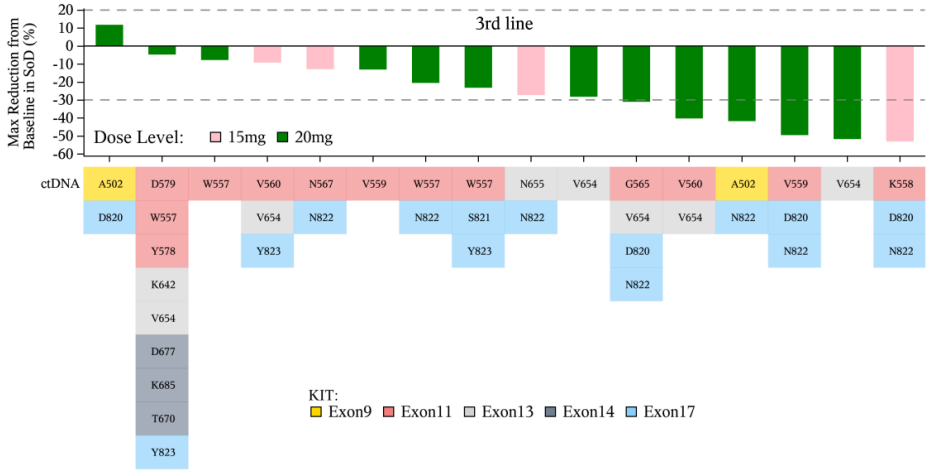


- ❑ **在后线 GIST 治疗（三线至 ≥五线）中均观察到临床活性。**
- ❑ **三线和四线显示出令人鼓舞的疗效：**

  三线：ORR 47%，mPFS 13.8 个月；

  四线：ORR 46%，mPFS 11.0 个月

➢ 在具有广谱获得性耐药突变的GIST患者中均观察到肿瘤缓解



研究结论

- 在KIT突变型GIST中，NB003对广泛的TKI耐药性KIT突变显示出令人鼓舞的抗肿瘤活性，并且在晚期GIST的所有治疗阶段均展现出显著的临床获益。
- NB003显示出可控的安全性特征。
- 基于总体安全性、疗效和药代动力学数据，确定推荐剂量为**15 mg, 每日两次**。
- 一项NB003对比瑞戈非尼作为GIST三线治疗的多中心、随机III 期随机试验（NB003-04，NCT07379047）正在进行中。

Ping Chi, et al. 2026 ESMO. Abstract #3719RO

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

Bezuclastinib联合舒尼替尼可广谱抑制原发及继发性KIT突变

- **Bezuclastinib(贝组克拉替尼）：**新一代口服KIT抑制剂[1-5]
  - 与舒尼替尼联用可覆盖广谱*KIT*突变[1-4]
  - 高选择性与无脱靶效应使其适用于联合治疗[2,3]
- **PEAK研究评估了二线Bezuclastinib联合舒尼替尼对比舒尼替尼单药治疗GIST患者的安全性与疗效，其关键结果显示[5]**
  疗效显著更优：mPFS达16.5个月（vs 舒尼替尼单药9.2个月），ORR达46%
- ——联合组PFS2中位未达到 vs 舒尼替尼单药组21.0个月
  - 联合治疗组未发现新的安全风险

外显子*	伊马替尼	舒尼替尼	瑞戈非尼	瑞派替尼	Bezuclastinib + 舒尼替尼
9	中等	强	强	中等	强
11	强	强	强	强	强
13	无	强	无	中等	强
14	无	强	强	无	强
17	无	无	中等	强	强
18	无	无	强	强	强

抑制：无　中等　强

本报告呈现PEAK研究第2部分的结果：评估舒尼替尼单药治疗后进展的晚期GIST患者交叉接受Bezuclastinib联合舒尼替尼治疗的疗效与安全性

GIST：胃肠间质瘤；KIT：原癌基因c-kit；mPFS：中位无进展生存期；ORR：客观缓解率；PFS2：第二次无进展生存期

1. Wagner AJ, et al. *CTOS Annual Meeting*. 2022. Vancouver, Canada. 2. Wagner AJ, et al. *JAMA Oncol*. 2021;7(9):1343-1350. 3. Guarnieri E, et al. *AACR Annual Meeting*. 2022. New Orleans, LA. 4. Wagner A, et al. *ASCO Annual Meeting*. 2026. Chicago, IL. 5. Wagner A, et al. *ASCO Annual Meeting*. 2024. Chicago, IL.

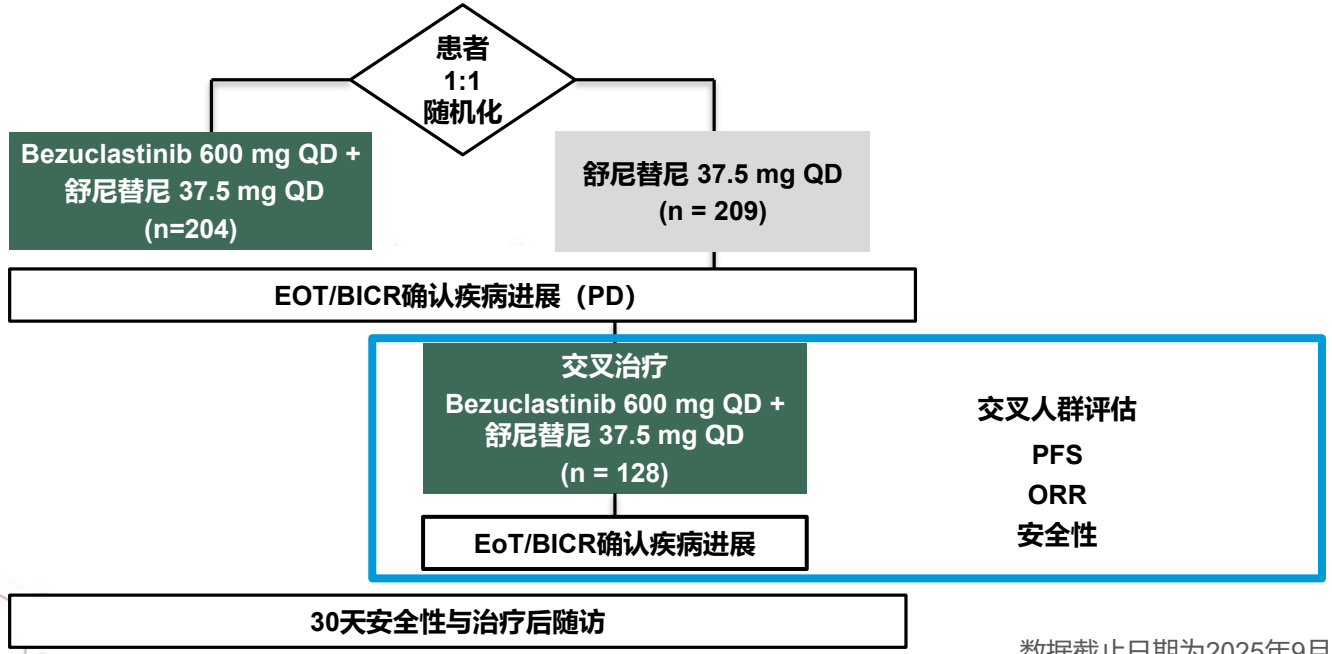
*本表格基于临床前数据

R. Jones, et al. 2026 ESMO. 3717RO.

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

PEAK（NCT05208047）是一项全球、随机、开放标签的3期研究

- 本研究分析PEAK研究中舒尼替尼单药治疗后进展、交叉接受Bezuclastinib (贝组克拉替尼）联合舒尼替尼治疗的患者



数据截止日期为2025年9月30日

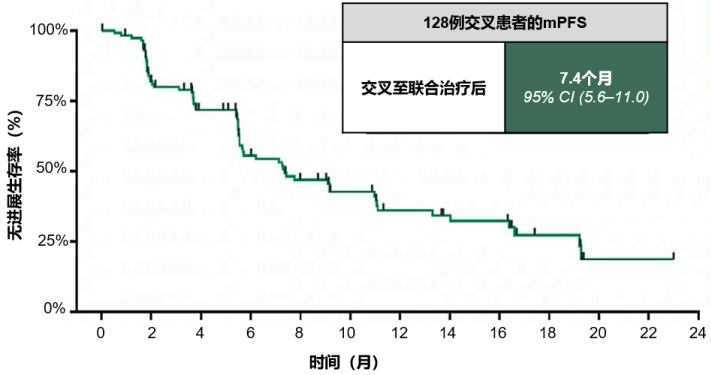
BICR：盲态独立中心评估；EoT：治疗结束；ORR：客观缓解率；PD：疾病进展；PFS：无进展生存期；QD：每日一次

R. Jones, et al. 2026 ESMO. 3717RO.

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

相较于舒尼替尼单药治疗，交叉治疗后疾病控制和缓解率均得到改善

- 交叉至联合治疗的患者中：
  - 二线舒尼替尼的ORR为**20.3%**（95% CI：13.7%–28.3%）（n=26）
  - 后续联合治疗的ORR为**29.7%**（95% CI：21.9%–38.4%）（n=38）
- 接受交叉治疗的人群中有80%（n=102）在舒尼替尼单药治疗期间未达到客观缓解（最佳缓解为SD或PD）
- **舒尼替尼治疗期间最佳缓解为疾病进展的患者中，联合治疗的ORR为56%**
  - 2例舒尼替尼单药治疗期间PD的患者**在联合治疗中达到CR**
- 交叉至联合治疗的患者中：
  - 二线舒尼替尼的mPFS为**5.7个月**（95% CI：3.8–7.3个月）
  - 后续联合治疗的mPFS为**7.4个月**（95% CI：5.6–11.0个月）



数据截止日期为2025年9月30日

CR：完全缓解；ORR：客观缓解率；PD：疾病进展；QD：每日一次；SD：疾病稳定

CI：置信区间；mPFS：中位无进展生存期

R. Jones, et al. 2026 ESMO. 3717RO.

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

交叉治疗期间的安全性与PEAK研究关键阶段一致

	Bezuclastinib + 舒尼替尼 (n=204)	舒尼替尼 (n=208)[a]	舒尼替尼 → 联合交叉 (n=128)
中位治疗时长，周（范围）	61.4 (1.4–150.0)	42.4 (2.0–152.0)	23.9 (1.0–114.7)
TEAEs, n (%)	204 (100)	207 (99.5)	125 (97.7)
TRAEs, n (%)	202 (99.0)	204 (98.1)	121 (94.5)
≥3级TRAEs, n (%)	146 (71.6)	109 (52.4)	50 (39.1)
Bezuclastinib相关	126 (61.8)	N/A	46 (35.9)
舒尼替尼相关	141 (69.1)	109 (52.4)	45 (35.2)
SARs, n (%)	34 (16.7)	24 (11.5)	15 (11.7)
Bezuclastinib相关SAEs	25 (12.3)	N/A	10 (7.8)
舒尼替尼相关SAEs	31 (15.2)	24 (11.5)	14 (10.9)
导致死亡的TRAEs, n (%)	0	1 (0.5)	0
因TRAEs导致的任一药物减量, n (%)	114 (55.9)	92 (44.2)	33 (25.8)
因TRAEs导致的终止用药, n (%)	15 (7.4)	8 (3.8)	3 (2.3)

- Bezuclastinib+舒尼替尼联合组与联合交叉组的TEAEs及TRAEs发生率相似
- Bezuclastinib+舒尼替尼联合组及联合交叉组中均无导致死亡的TRAEs
- 导致 > 1例患者终止用药的TRAEs仅包括：联合治疗组为中性粒细胞减少（2.9%）、ALT/AST升高（1.5%）和腹泻（1.0%）；联合交叉组为腹泻（1.6%）
- 交叉联合组中观察到的安全性特征与PEAK研究关键阶段中Bezuclastinib+舒尼替尼联合治疗组一致，未发现新的安全风险

[a]1例患者被随机分配至舒尼替尼组，但未实际接受给药。随机分组阶段数据。
ALT：丙氨酸氨基转移酶；AST：天门冬氨酸氨基转移酶；DC：停药；Gr：分级；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。

R. Jones, et al. 2026 ESMO. 3717RO.

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

所有级别TEAEs发生率≥20%（任一治疗组）	Bezuclastinib + 舒尼替尼 (n=204)		舒尼替尼 (n=208)[a]		舒尼替尼 → 联合交叉 (n=128)	
	所有级别	≥3级	所有级别	≥3级	所有级别	≥3级
	61.4 (1.4–150.0)		42.4 (2.0–152.0)		23.9 (1.0–114.7)	
	所有级别	≥3级	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)	65 (50.8)	7 (5.5)
ALT/AST升高[b]	115 (56.4)	22 (10.8)	35 (16.8)	3 (1.4)	60 (46.9)	9 (7.0)
高血压	106 (52.0)	60 (29.4)	108 (51.9)	57 (27.4)	22 (17.2)	6 (4.7)
味觉障碍[b]	97 (47.5)	0	52 (25.0)	0	27 (21.1)	0
恶心	81 (39.7)	1 (0.5)	56 (26.9)	2 (1.0)	36 (28.1)	2 (1.6)
毛发颜色改变	79 (38.7)	0	37 (17.8)	0	18 (14.1)	0
疲乏	72 (35.3)	9 (4.4)	70 (33.7)	5 (2.4)	35 (27.3)	10 (7.8)
中性粒细胞减少[b]	71 (34.8)	31 (15.2)	70 (33.7)	32 (15.4)	33 (25.8)	10 (7.8)
手足综合征	59 (28.9)	6 (2.9)	95 (45.7)	5 (2.4)	19 (14.8)	2 (1.6)
呕吐	56 (27.5)	2 (1.0)	45 (21.6)	4 (1.9)	27 (21.1)	2 (1.6)
食欲下降	55 (27.0)	6 (2.9)	46 (22.1)	0	19 (14.8)	1 (0.8)
贫血	54 (26.5)	19 (9.3)	42 (20.2)	10 (4.8)	35 (27.3)	13 (10.2)
腹痛	51 (25.0)	6 (2.9)	52 (25.0)	4 (1.9)	22 (17.2)	4 (3.1)
口腔炎	46 (22.5)	6 (2.9)	68 (32.7)	10 (4.8)	7 (5.5)	0
GERD	45 (22.1)	0	30 (14.4)	0	19 (14.8)	0
消化不良	43 (21.1)	5 (2.5)	29 (13.9)	0	13 (10.2)	0
血小板减少[b]	39 (19.1)	2 (1.0)	55 (26.4)	9 (4.3)	8 (6.3)	0

The most frequently reported TEAEs withthe combination crossover were **diarrhea (50.8%) & ALT/AST increased (46.9%)**

•

Among patients treated withthe combination crossover, **Grade ≥3 TEAEs were reported in 64 patients (50.0%). The most frequently reported (≥5%incidence) were anemia (10.2%), fatigue (7.8%), neutropenia (7.8%),ALT/AST increased (7.0%),& diarrhea (5.5%)**

R. Jones, et al. 2026 ESMO. 3717RO.

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

结论：伊马替尼治疗后，越早启动联合治疗有望获得更好的疾病控制

- **二线联合治疗显著延长mPFS：16.5个月 vs 舒尼替尼单药治疗9.2个月**
  - PFS2结果表明早用联合治疗获益持久：mPFS2 未达到 vs 舒尼替尼单药组21.0个月（HR=0.57）
- **数据截止时，二线舒尼替尼治疗组有71%（148/209）的患者出现疾病进展，其中128例患者交叉至联合治疗**
- **相较于舒尼替尼单药治疗，交叉治疗后疾病控制和缓解率均得到改善，且结果优于已获批的三线药物**
  - mPFS：5.7个月（二线舒尼替尼）→ 7.4个月（后续联合治疗）
  - ORR：20.3%（二线舒尼替尼）→ 29.7%（后续联合治疗）；
  - 在舒尼替尼单药治疗时最佳缓解为PD的患者中，ORR达56%
- **交叉联合组患者中观察到的安全性与Peak研究关键阶段中bezuclastinib+舒尼替尼联合组一致**

HR，风险比；mPFS，中位无进展生存期；ORR，客观缓解率；PFS2，第二次无进展生存期。

数据截止日期：2025年9月30日

R. Jones, et al. 2026 ESMO. 3717RO.

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

2026年欧洲肿瘤内科学会年会(ESMO)胃肠间质瘤报道一览

会议时间：2026年10月23日-27日　　**会议地点：** 西班牙 马德里

GIST新药研究进展

- 3718RO：StrateGIST 1研究中 KIT 循环肿瘤DNA（ctDNA）的分子学应答（MR）：一项在晚期胃肠间质瘤（GIST）患者中评价 Velzatinib（IDRX-42）的 I/Ib 期研究
- 3719RO：强效高选择性KIT抑制剂NB003用于晚期胃肠间质瘤（GIST）患者的首项人体 I 期临床试验最终结果
- 3717RO：Peak 3期研究交叉治疗：晚期GIST患者经舒尼替尼单药治疗后接受Bezuclastinib+舒尼替尼联合治疗

GIST临床特征相关

- 3753P：携带罕见突变的胃肠间质瘤（GIST）的临床描述与复发风险：一项NETSARC+回顾性研究
- 3769P：GIST患者的第二原发恶性肿瘤：真实世界队列中的临床与分子相关性

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

携带罕见突变GIST的临床描述与复发风险：一项NETSARC+回顾性研究

研究背景

原发GIST突变主要位于KIT外显子 9、11及PDGFRA 外显子18（p.Asp842Val）；约**15%的病例携带其他原发突变**：KIT 外显子 8、13、14、17；PDGFRA 外显子 11、12、14以及除p.Asp842Val 以外的外显子18突变；此外还有 NF1、BRAF 与 SDH 基因。描述这类罕见突变GIST 临床特征与复发风险的研究极少

本回顾性队列研究的主要目的：描述每一种罕见 GIST 突变（即除 KIT 外显子 9和11与PDGFRA外显子18 p.Asp842Val 以外的突变）患者的临床特征，研究各突变亚组术后的复发情况

研究方法

- 1993–2025 年，共识别 **419 例携带罕见突变的连续 GIST 病例**；274 例纳入最终分析。
- **排除 145 例**：未手术的局限性疾病、诊断时即为转移性疾病、或突变状态不明（分子检测后未见突变）。
- ***NF1-GIST*** 已在 RAREGIST 队列中报道（Cuvelier C 等，ESMO Open 2025）。
- **无复发生存（RFS）**：自手术日至复发日；采用 Kaplan-Meier 法分析；所有检验以 **p<0.05** 为差异有统计学意义。

M. Evrard, et al. 2026 ESMO. 3753P.

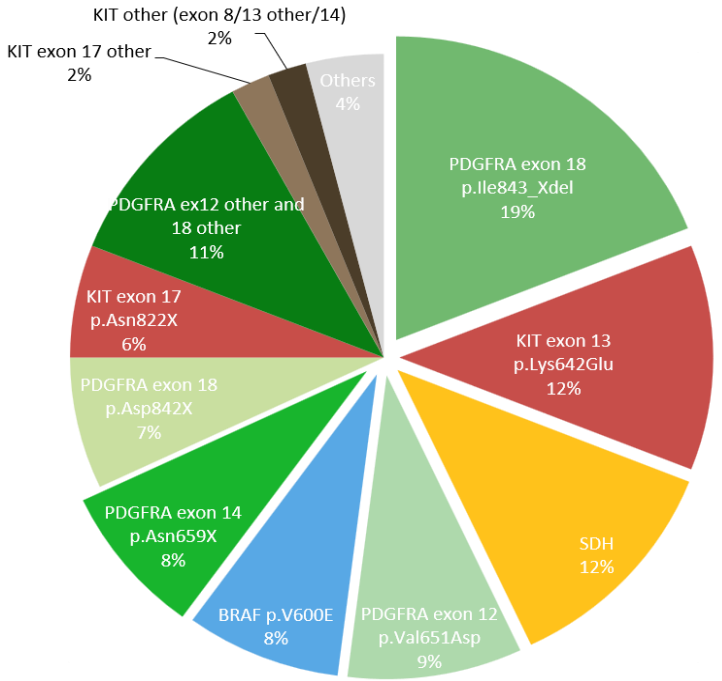
仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

患者基线特征-突变分布

- 入选274例GIST：中位随访 5.2年；46.4%为女性；诊断时中位年龄62岁（11–89）。**GIST中位大小5.5cm（IC95：0.4–33），中位核分裂象3个/ 5 mm²（IC95：0–100）**
- **53.3%携带PDGFRA基因突变**，21.9%携带KIT基因突变，12.4%存在SDH变异（突变 60.2%：SDHA 36.4% / SDHB 15.2% / SDHC-D 9.1%；甲基化 12.1%；IHC 缺失 27.3%），8.3% 为BRAF突变，4.0%为其他突变
- 六大突变亚组占 68%：
  - PDGFRA外显子18：p.Ile843_Xdel（19%）
  - KIT外显子13：p.Lys642Glu（12%）
  - SDH：以SDHA突变与SDH缺陷为主（12%）
  - PDGFRA 外显子12：p.Val651Asp（9%）
  - BRAF：p.Val600Glu（8%）
  - PDGFRA 外显子14：p.Asn659X（8%）
- 其他突变亚组（n=11）：TP53、MEN1、NF1（散发）、RET、融合基因；

未观察到RAS突变。

274 例GIST的突变分布



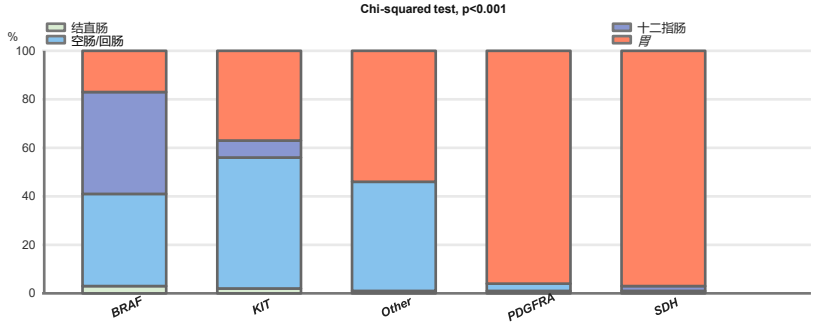
M. Evrard, et al. 2026 ESMO. 3753P.

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

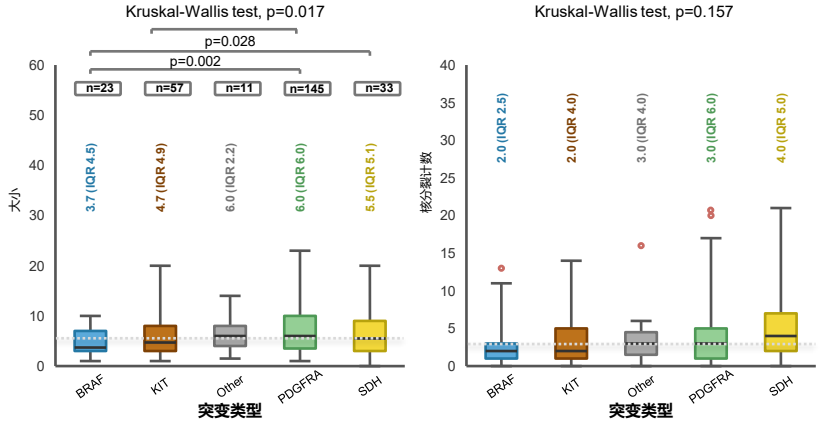
患者基线特征-各突变亚型的临床特征

- **BRAF突变GIST主要位于小肠（其中半数位于十二指肠）**
- **PDGFRA 与SDH GIST几乎均为胃来源**
- **SDH GIST：**
  - 79%淋巴结阳性
  - 中位年龄更低（37 vs 65岁，p<0.001）
- PDGFRA GIST患者年龄更大（67 vs 55岁，p<0.001）
- **大小存在组间差异（p=0.017）**：SDH vs BRAF、PDGFRA vs BRAF、KIT vs PDGFRA 之间有统计学意义
- **核分裂象与破裂无组间差异（p=0.16 与 p=0.53）**；
  - SDH vs 非SDH GIST：SDH亚组核分裂象更高（4 vs 2 个/5 mm²，p=0.03）；
  - BRAF GIST较非BRAF GIST 核分裂象有更低趋势（2 vs 3 个/5 mm²，p=0.12）
- **Ki-67在各组间无差异（p=0.62）**

原发部位分布（卡方检验 p<0.001）



按突变亚组的大小与核分裂象箱线图



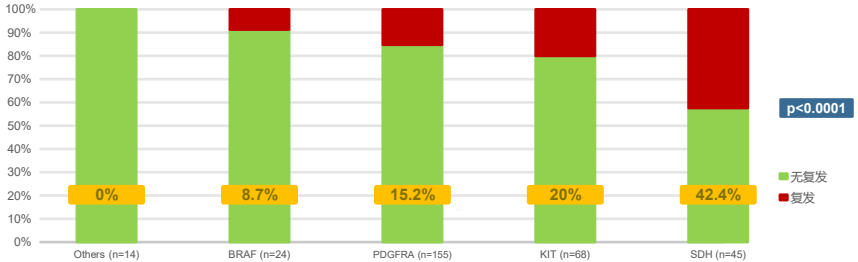
M. Evrard, et al. 2026 ESMO. 3753P.

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

各突变亚型的复发风险

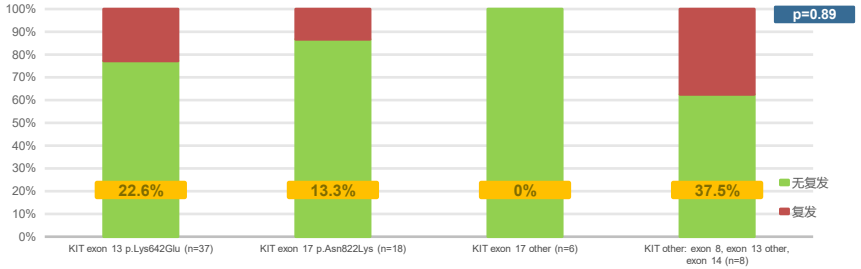
GIST不同突变类型的复发风险

- SDH GIST复发风险最高；BRAF、KIT 与 PDGFRA GIST的复发风险低于20%



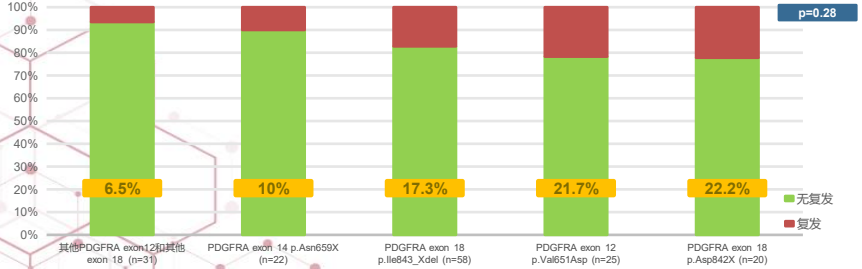
不同KIT突变亚型的复发风险

- KIT外显子13 p.Lys642Glu的复发率>20%



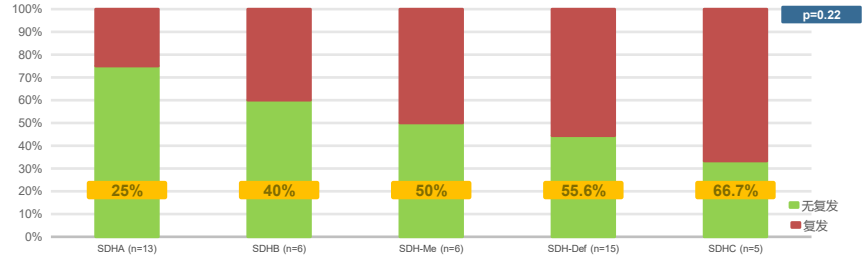
不同PDGFRA突变亚型的复发风险

- PDGFRA外显子12 p.Val651Asp、PDGFRA外显子18 p.Asp842X的复发率>20%



不同SDH突变亚型的复发风险

- SDH GIST复发率高，且与分子改变类型无关：错义突变、SDH缺失或SDH甲基化均如此



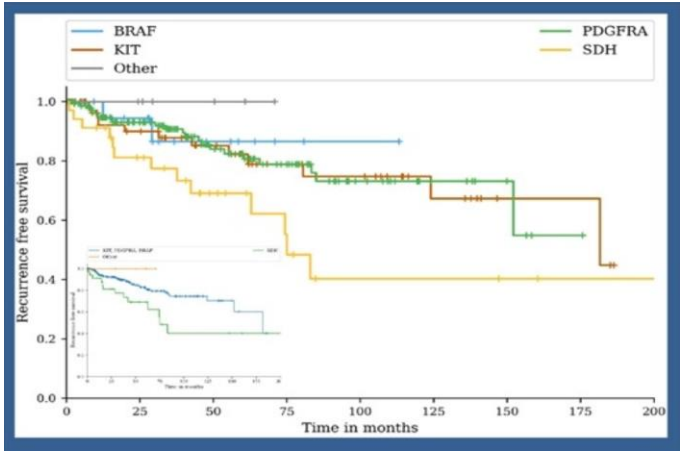
M. Evrard, et al. 2026 ESMO. 3753P.

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

与复发相关的因素分析、无复发生存

- **单因素分析：**
  - 与复发相关：肿瘤大小>5 cm（p<0.0001）、核分裂象>5个/5 mm²（p<0.0001）、肿瘤破裂（p=0.001）、Ki67>10%（p<0.0001）、SDH 改变（p=0.03）
  - 与复发无关：性别（p=0.33）、年龄（p=0.53）、原发部位（p=0.47）
- **总体10年RFS 71.8%，中位RFS 15.1年**
  - 10年RFS率：BRAF组86.6%、KIT组74.8%、PDGFRA组73.2%、SDH组40.3%、其他组100%
- **BRAF、KIT、PDGFRA 、SDH以及其他的生存分布整体无差异（p=0.09）；但将KIT / PDGFRA / BRAF归并后与SDH及其他比较，差异有统计学意义（p=0.02）**
  - KIT / PDGFRA / BRAF vs SDH 的风险比为 2.29，95%CI 1.2–4.3

各突变亚型的 RFS 曲线



研究结论

- RAREGIST是迄今规模最大、聚焦GIST罕见亚型的队列
- SDH GIST表现出侵袭性行为、复发率高，且与SDH变异类型无关，提示在未发现突变时应常规行SDH检测
- BRAF与PDGFRA GIST的复发风险低
- 肿瘤大小、核分裂象计数与肿瘤破裂仍是复发的重要危险因素；Ki-67与SDH突变也与复发相关
- 这是RAREGIST队列的首次分析，后续将开展进一步分析（常规 TKI 在转移阶段的敏感性、辅助伊马替尼治疗对各突变亚型复发的影响）

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

GIST患者的第二原发恶性肿瘤：真实世界队列中的临床与分子相关性

研究背景

第二原发恶性肿瘤（SPMs）在胃肠间质瘤（GIST）患者中较为常见。其临床与分子层面的决定因素仍未被完全阐明[1,2]

SPM究竟反映GIST的侵袭性、患者个体的易感性，还是诊断路径中的检测发现，目前尚不确定[2]

我们在一个真实世界GIST队列中，评估了SPM的发生频率、发生时机，以及其临床病理与分子相关性

研究方法

- 回顾性单中心研究，纳入了2001年1月至2025年7月期间确诊和/或治疗的**331例**经组织学证实的GIST患者
- SPM分为pre-GIST、同步性（synchronous）与post-GIST三类；采用单因素检验与多因素 logistic 回归，分析与GIST部位、AFIP/Miettinen风险分级、年龄、性别及分子状态的相关性
- 另在具备分子检测结果的患者中，拟合了一个独立的探索性模型

Di Bello A, et al. 2026 ESMO 3769P. Madrid, Spain.

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

结果：SPM负担与临床预测因素

- 331 例患者中，73 例（**22.1%**）发生SPM：pre-GIST 33 例、同步性19 例、post-GIST 21 例（图 1）。中位随访 63 个月（IQR 27–108）。
- 年龄较大与 SPM 独立相关（aOR 1.03/岁；p=0.014；图 2）；GIST 部位与 AFIP/Miettinen 风险分级则无此关联；胃 GIST的未校正SPM发生率更高（25.4% vs 16.1%；似然比 p=0.048）。

SPM 的发生时相

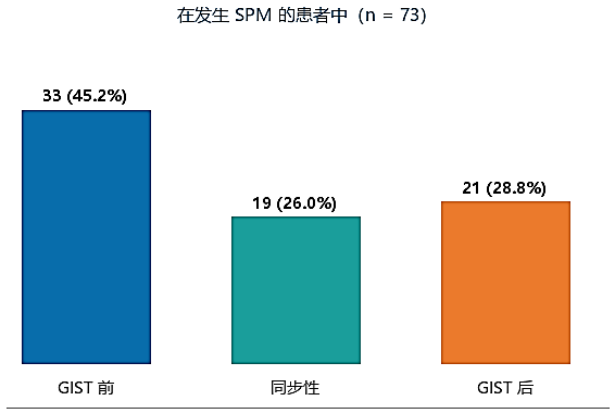


图 1 – SPM 的发生时相（n = 73）；21 例 GIST 后 SPM 中 9 例发生于 2 年内。

临床多因素模型

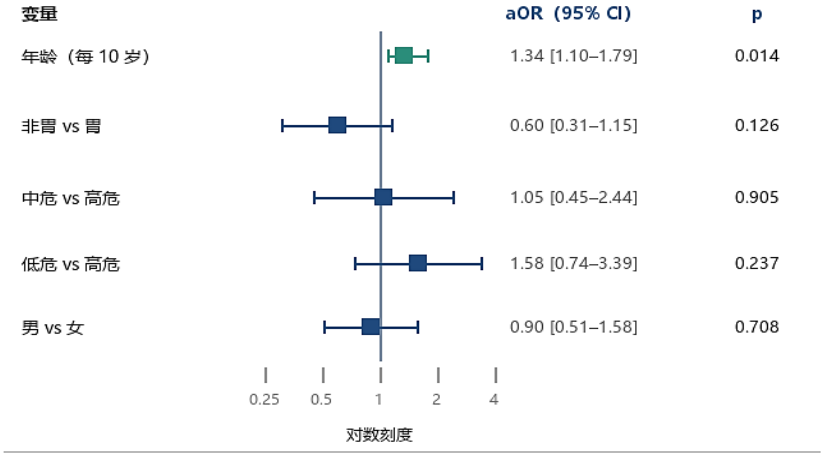


图 2 – 校正后 OR，n = 284；年龄以每 10 岁为单位报告（舍入估计值）。

Di Bello A, et al. 2026 ESMO 3769P. Madrid, Spain.

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发

结果：同步性SPM与肿瘤谱

- 同步性病例中富集了小体积（≤2 cm）、低风险的GIST以及胃肠道/肝胆SPMs（图 3）。胃肠道/肝胆肿瘤占多数（27/73，37%；图 4）。在分子亚组中，**非 KIT 状态与 SPM 相关（aOR ≈2.66；p=0.009），**但异质性限制了结果解读。

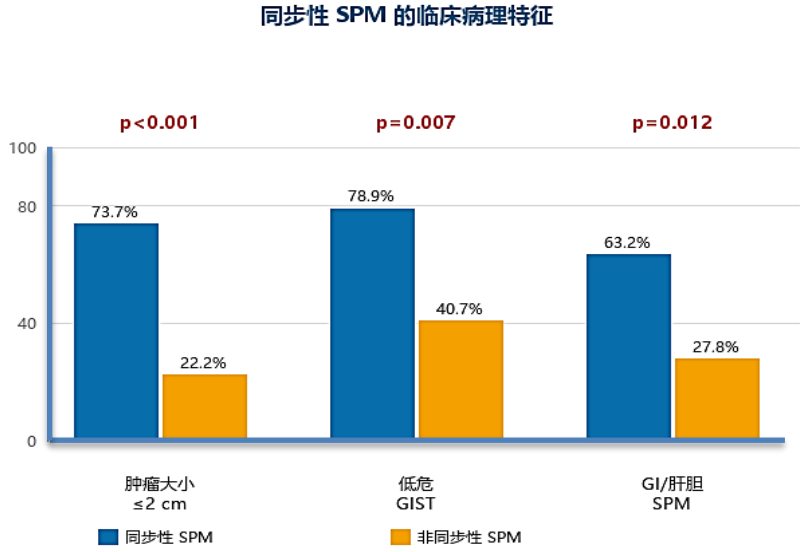


图 3 – 同步性与非同步性 SPM 的探索性比较。



图 4 – SPM 大类，n = 73。

研究结论 SPM 约见于五分之一的GIST患者，且以异时性为主。年龄较大与SPM独立相关，而传统AFIP/Miettinen风险分级则不然。同步性病例呈现的特征提示其可能属于偶然检出。非KIT状态与SPM的关联，仍需在生物学定义明确的队列中加以验证。

总结

◆ **GIST新药研究进展**

- **Velzatinib（IDRX-42）**是一种新型高选择性KIT抑制剂，可靶向GIST中广谱KIT突变；StrateGIST 1研究中，Velzatinib在一线或二线治疗中展现出良好的临床活性；Velzatinib带来的ctDNA清除迅速，且随时间推移进一步提高，在后期试验中，将进一步探索ctDNA监测在优化晚期GIST患者治疗结局中的作用；
- **NB003**是新一代广谱KIT抑制剂，NB003-1研究中，NB003在后线以及具有广谱获得性耐药突变的GIST患者中均观察到临床活性，对比瑞戈非尼作为GIST三线治疗的III期临床研究（NB003-04，NCT07379047）正在进行中；
- **Bezuclastinib联合舒尼替尼**可广谱抑制原发及继发性KIT突变，二线联合治疗显著延长mPFS；且相较于舒尼替尼单药治疗，交叉治疗后疾病控制和缓解率均得到改善，且结果优于已获批的三线药物，提示伊马替尼治疗后，越早启动联合治疗有望获得更好的疾病控制；

◆ **GIST临床特征相关进展**

- 对于携带不同**罕见突变GIST患者**的复发风险不同：BRAF与PDGFRA突变GIST的复发风险低，而SDH突变GIST复发率高，与SDH突变类型无关，提示在未发现突变时应常规行SDH检测；
- **第二原发恶性肿瘤（SPM）**约见于五分之一的GIST患者，且以异时性为主；年龄较大与 SPM 独立相关；非KIT状态与SPM的关联，仍需在生物学定义明确的队列中加以验证。

仅供医疗卫生人士学术参考之用，请勿对外分发或转发