

·论著·

瑞派替尼血药浓度与晚期胃肠间质瘤预后关系的全国多中心研究

徐皓¹ 孙小峰² 钱浩然³ 汪明⁴ 吴欣⁵ 周烨⁶ 王峰⁷ 孙鲁宁⁸ 王永庆⁸李泮员¹ 张强¹ 徐泽宽¹

¹南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)胃外科,南京 210029;²南京医科大学附属肿瘤医院(江苏省肿瘤医院)肿瘤科,南京 210009;³浙江大学附属邵逸夫医院普通外科,杭州 310006;⁴上海交通大学医学院附属仁济医院普通外科,上海 200025;⁵解放军总医院普通外科,北京 100039;⁶复旦大学附属肿瘤医院普通外科,上海 200240;⁷南京大学附属鼓楼医院普通外科,南京 210008;⁸南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)药学部,南京 210029

通信作者:徐泽宽,Email:xuzekuan@njmu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨瑞派替尼治疗晚期胃肠间质瘤(GIST)患者的预后和安全性,并分析血药浓度与预后的关系。**方法** 采用回顾性队列研究方法。入组标准包括:(1)每日定时口服瑞派替尼;(2)连续服药 ≥ 1 个月,每日剂量稳定且时间相对固定 ≥ 2 周。排除使用其他酪氨酸激酶抑制剂或合并严重器官功能不全者。回顾性纳入2021年6月1日至2024年3月31日期间,江苏省人民医院、江苏省肿瘤医院、南京大学附属鼓楼医院、浙江大学邵逸夫医院、上海交通大学医学院附属仁济医院和解放军总医院7家中心共79例接受瑞派替尼治疗的晚期GIST患者,其中男性48例,女性31例。19例为二线治疗,13例为三线治疗,47例为四线治疗。每例患者均采集2次外周静脉血样本,利用高效液相色谱-串联质谱法(HPLC-MS/MS)检测瑞派替尼的峰浓度(C_{max})和谷浓度(C_{min})。利用机器学习的K邻近算法(KNN)和网格搜索(Gridsearch CV)策略寻找 C_{min} 阈值。观察瑞派替尼的不良反应、疗效、中位无进展生存率(mPFS)及血药浓度与临床指标的相关性。**结果** 全组瑞派替尼 C_{min} 和 C_{max} 分别为(467 ± 360) $\mu\text{g/L}$ 和(986 ± 493) $\mu\text{g/L}$ 。女性和高剂量组患者的 C_{min} 和 C_{max} 水平更高(均 $P < 0.05$);瑞派替尼治疗的线数、药物治疗最佳疗效、是否进展及携带的基因突变类型对药物浓度的影响差异没有统计学意义(均 $P > 0.05$)。79例接受瑞派替尼治疗的晚期GIST患者中,药物不良反应包括脱发(53例,67.09%)、手足综合征(24例,30.38%)、乏力(22例,27.85%)和肌痛(21例,26.58%)等。有2例(2.53%)患者出现Ⅲ级并发症,均为手足综合征。但 C_{max} 与不良反应相关性差异并无统计学意义(均 $P > 0.05$)。截至末次随访,本组共有5例(6.3%)患者死亡。全组mPFS为16.3个月,其中经过标准剂量治疗的mPFS为14.4个月,经加量治疗后的mPFS为7.0个月。在65例接受标准剂量瑞派替尼治疗的患者中,瑞派替尼 C_{min} 超过阈值($450 \mu\text{g/L}$)者显示较长的mPFS(18.0个月比13.7个月, $P < 0.05$)。**结论** 中国晚期GIST对瑞派替尼耐受较好,暂未发现不良反应与瑞派替尼 C_{max} 相关性。瑞派替尼 $C_{min} > 450 \mu\text{g/L}$ 可能与更长的mPFS有关。

【关键词】 胃肠间质瘤; 瑞派替尼; 血药浓度; 不良反应; 预后

基金项目:江苏省医学重点学科(普通外科学)(ZDXKA2016005);江苏省重点研发计划(BE2016786);江苏高校优势学科建设工程资助项目(IX10231801);国家自然科学基金面上项目(82373335);江苏省科教能力提升工程(江苏省医学重点学科,ZDXK202222)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240725-00258

收稿日期 2024-07-25 本文编辑 朱雯洁

引用本文:徐皓,孙小峰,钱浩然,等.瑞派替尼血药浓度与晚期胃肠间质瘤预后关系的全国多中心研究[J].中华胃肠外科杂志,2024,27(11):1133-1140. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240725-00258.



Relationship between ripretinib concentration and the prognosis of advanced gastrointestinal stromal tumors in China: a multicenter study

Xu Hao¹, Sun Xiaofeng², Qian Haoran³, Wang Ming⁴, Wu Xin⁵, Zhou Ye⁶, Wang Feng⁷, Sun Luning⁸, Wang Yongqing⁸, Li Fengyuan¹, Zhang Qiang¹, Xu Zekuan¹

¹Department of Gastric Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Jiangsu Provincial Hospital), Nanjing 210029, China; ²Department of Oncology, the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University (Jiangsu Provincial Cancer Hospital), Nanjing 210009, China; ³Department of General Surgery, Shaw Hospital affiliated to Zhejiang University, Hangzhou 310006, China; ⁴Department of General Surgery, Renji Hospital affiliated to the School of Medicine of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; ⁵Department of General Surgery, General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Beijing 100039, China; ⁶Department of General Surgery, Fudan University Cancer Hospital, Shanghai 200240, China; ⁷Department of General Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing University, Nanjing 210008, China; ⁸Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Jiangsu Provincial Hospital), Nanjing 210029, China
Corresponding author: Xu Zekuan, Email: xuzekuan@njmu.edu.cn

【 Abstract 】 Objective To investigate the prognosis and safety of ripretinib in the treatment of patients with advanced gastrointestinal mesenchymal stromal tumors (GISTs) and to analyze the relationship between blood concentrations of this drug and prognosis. **Methods** In this retrospective study, we investigated the effects of ripretinib in patients with advanced GISTs. The inclusion criteria comprised: (1) daily oral administration of ripretinib scheduled; and (2) uninterrupted treatment for at least 1 month, with a stable and relatively fixed daily dosage maintained for a minimum of 2 weeks. Exclusion criteria comprised concurrent use of other tyrosine kinase inhibitors and presence of significant organ dysfunction. We retrospectively identified 79 patients with advanced GISTs who had received ripretinib across seven medical centers, namely Jiangsu Provincial Hospital, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University, Sir Run Run Shaw Hospital of Zhejiang University, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, and the General Hospital of the People's Liberation Army, from 1 June 2021 to 31 March 2024. The cohort included 48 men and 31 women, 19 of whom had received ripretinib as second-line, 13 as third-line, and 47 as fourth-line therapy. Two peripheral venous blood samples were obtained from each participant and high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry used to determine peak (C_{max}) and trough (C_{min}) concentrations of ripretinib. Machine learning methodologies, specifically the K-nearest neighbor algorithm combined with the Gridsearch CV strategy, were employed to establish the threshold for C_{min}. We analyzed adverse reactions, treatment efficacy, median progression-free survival (mPFS), and the relationship between drug blood concentration and selected clinical parameters. **Results** In the entire cohort, the C_{min} and C_{max} of ripretinib were 467 ± 360 µg/L and 986 ± 493 µg/L, respectively. Notably, female patients and individuals in the high-dose group exhibited significantly higher values for both C_{min} and C_{max} (both $P < 0.05$). However, variations in drug concentrations associated with the line of ripretinib therapy, treatment efficacy, disease progression, and presence of selected specific genetic mutations were not significantly associated with values of C_{min} and C_{max} ($P > 0.05$). Among the 79 patients with advanced GISTs receiving ripretinib, reported adverse reactions included alopecia (53, 67.09%), hand - foot syndrome (24, 30.38%), fatigue (22, 27.85%), and myalgia (21, 26.58%). Two patients (2.53%) had grade III complications, both classified as hand - foot syndrome. The correlation between C_{max} and adverse reactions was not statistically significant ($P > 0.05$). By the time of the latest follow-up, five deaths (6.3%) had occurred within the cohort. The mPFS for the group was 16.3 months, with a mPFS of 14.4 months for those receiving standard dosage and 7.0 months for those receiving escalating dosage. Among the 65 patients treated with standard doses of ripretinib, those with C_{min} exceeding a threshold of 450 µg/L exhibited a significantly longer mPFS (18.0 months vs. 13.7 months; $P < 0.05$). **Conclusion** In China, patients with advanced GISTs exhibit a notable tolerance to ripretinib, with no evidence for a correlation between adverse reactions and C_{max} for the drug. Additionally, a C_{min} exceeding 450 µg/L may be associated with an extended mPFS.

【 Key words 】 Gastrointestinal stromal tumor; Ripretinib; Blood concentration; Adverse reactions; Prognosis

Fund programs: Key Medical Discipline of Jiangsu Province (General Surgery) (ZDXKA2016005); Key R&D Program of Jiangsu Province (BE2016786); Funding Project for the Construction of Advantageous Disciplines in Jiangsu Higher Education Institutions (IX10231801); General Project of the National Natural Science Foundation (82373335); Jiangsu Province Science and Education Capability Enhancement Project (Key Medical Discipline of Jiangsu Province, ZDXK202222)

胃肠间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 是消化道间叶组织最常见的肿瘤^[1-2]。进入 21 世纪以来,伊马替尼在 GIST 患者中的成功应用显著延长了患者的生存期。然而,由于耐药的存在,约有一半的患者在使用伊马替尼约 2 年后出现疾病进展 (progressive disease, PD)^[3]。而后线药物舒尼替尼和瑞格非尼仅能为晚期 GIST 患者分别带来 6.8 和 5.3 个月的无进展生存期 (progression-free survival, PFS)^[4-5]。直至 2021 年 3 月,国家药品监督管理局正式批准瑞派替尼作为四线治疗药物纳入晚期 GIST 的治疗方案,并将其写入首部《中国临床肿瘤学会 (CSCO) GIST 指南》^[6]。INVICTUS 研究显示,瑞派替尼用于晚期 GIST 的四线或以上治疗较安慰剂显著改善中位 PFS (median PFS, mPFS; 6.3 个月比 1.0 个月),延长患者中位总生存 (median overall survival, mOS; 15.1 个月比 6.6 个月),显著降低 85% 的 PD 或者死亡风险 (HR=0.15, $P<0.0001$)^[7]。进一步的中国桥接研究数据表明,瑞派替尼在中国 GIST 患者中的临床效益和安全性特征与全球 III 期 INVICTUS 研究结果一致:mPFS 为 7.2 个月,客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 18.4%,能够有效减少 PD 的风险,并缓解靶向病灶的大小^[8]。随着该药物的临床应用,瑞派替尼的血药浓度引起了临床科研人员的广泛关注。George 等^[9]首次探索了瑞派替尼在晚期恶性肿瘤患者中的群体药代动力学 (population pharmacokinetics, PK),发现可以用二室模型描述瑞派替尼的 PK,且不同年龄、种族、体质量或肿瘤类型的患者 PK 无明显差异。Li 等^[10]进一步确认,瑞派替尼及其活性代谢物 DP-5439 在中国和全球患者中的 PK 暴露量差异没有统计学意义。然而,在临床实践中,瑞派替尼及其代谢产物的血药浓度与药物不良反应以及临床预后之间的关系仍然不明确。因此,本研究旨在基于国内 7 家中心接受瑞派替尼治疗的晚期 GIST 患者,分析瑞派替尼血药浓度与临床预后的关系,探索瑞派替尼血药浓度监测在 GIST 全程治疗中的临床指导价值。

资料与方法

一、研究对象

本研究采用描述性观察性研究方法。病例纳入标准包括:(1)接受瑞派替尼(再鼎医药)治疗的晚期 GIST 患者;(2)连续持续服用瑞派替尼≥1 个月,每日服药剂量相同且时间相对固定≥2 周;(3)

由患者本人或家属自愿签署知情同意书。排除标准为:(1)联合使用其他酪氨酸及酶抑制剂;(2)合并严重脏器功能不全者;(3)同时服用已知显著影响瑞派替尼药物代谢动力学的药物。

根据上述标准,在 2021 年 6 月至 2024 年 3 月期间纳入来自国内 7 家中心,共 79 例晚期 GIST 患者,其中江苏省人民医院 27 例,江苏省肿瘤医院 14 例,南京大学附属鼓楼医院 12 例,浙江大学附属邵逸夫医院 9 例,上海交通大学医学院附属仁济医院 8 例,解放军总医院 5 例,复旦大学附属肿瘤医院 4 例。所有患者均在南京医科大学第一附属医院进行瑞派替尼血药浓度检测。全组患者基线资料详见表 1。本研究已经通过医院伦理委员会审查 (伦理号为 2023-SR-480)。

表 1 79 例接受瑞派替尼治疗的胃肠间质瘤患者基线资料及治疗情况

临床特征及治疗情况	数据[例(%)]
性别	
男	48(60.76)
女	31(39.24)
年龄	
≤60	47(59.49)
>60	32(40.51)
治疗线数	
二线	19(24.05)
三线	13(16.46)
四线	47(59.49)
基因型突变	
仅 KIT 11	28(35.44)
KIT 11+13	8(10.13)
KIT 11+17	17(21.52)
KIT 9	9(11.39)
无基因检测结果	17(21.52)
治疗剂量(mg)	
<150	7(8.86)
150	65(82.28)
>150	7(8.86)

二、瑞派替尼治疗、血样采集与检测方案

本研究纳入所有入组的晚期 GIST 患者,每天定时服用瑞派替尼,标准剂量为 150 mg/d^[6]。当出现 PD,至多学科门诊就诊后可考虑加量至 150 mg bid 或换药。如出现严重的药物不良反应,经主治医生和专科医生评估后可考虑减量。

每例患者进行两次外周静脉血液采集,在当日服药前和服药后 4 h 分别采血,检测血药浓度的谷浓度(C_{min})和峰浓度(C_{max})。每次采集约 4 ml 的血样存放在乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)抗凝管中。采用高效液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)分析血浆中瑞派替尼及其活性代谢物 DP-5439 的浓度。分析使用 Waters ACQUITY UPLC® HSS T3 色谱柱,梯度洗脱,流动相 A 为 0.1% 甲酸和 5 mM 甲酸铵水溶液,流动相 B 为乙腈,流速为 0.5 ml/min。校准曲线线性范围为瑞派替尼 7.500~3 000 μg/L, DP-5439 10.00~4 000 μg/L。质控样品日内和日间精密度均在±15% 以内。检测由南京医科大学第一附属医院药学部完成。

三、观察指标与评价标准

主要观察指标包括瑞派替尼的不良反应、疗效及中位无进展生存率(median progression free survival, mPFS)。其他观察指标包括血药浓度与临床指标相关性。

不良反应的评价参考常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0 版本^[11]。若患者出现Ⅱ级以上不良反应(如手足综合征、骨髓抑制、乏力、肌痛等),则减量或分次给药。每 2~3 个月进行一次全腹部增强 CT 检查,记录药物不良反应的严重程度。

治疗效果根据影像学随访结果评估,由两名独立的影像科医师按照 RESIS1.1 标准判断肿瘤进展状态,分为 PD、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和完全缓解(complete response, CR)^[12]。

四、随访方法

对于服用瑞派替尼的晚期 GIST 患者,入组后进行基线增强 CT 或 MRI 影像学检查。随后至少每 3 个月进行 1 次增强 CT 或 MRI 检查。每月由 GIST 专病医生对患者生存情况、不良反应情况进行数据收集。末次随访日期为 2024 年 6 月 31 日。

五、统计学方法

数据统计分析使用 SPSS 20.0 软件,正态分布连续数据以 $\bar{x} \pm s$ 描述,使用独立样本 *t* 检验或单因素方差分析(ANOVA)进行组间比较;非正态分布连续数据以 *M* (范围)描述;计数数据以频数(%)报告。通过 Python 软件,使用机器学习 K 邻近算法(k-Nearest Neighbor, KNN)和网格搜索(Gridsearch CV)策略,在标准剂量(150 mg/d)患者中寻找反映 mPFS 的 C_{min} 阈值,当 *k* 为 13 时,Gridsearch 交叉验

证的准确率最高,对应的 C_{min} 为 450 μg/L,以 C_{min} 为 450 μg/L 将患者分为高血药浓度和低血药浓度两组,采用 Kaplan-Meier 法绘制两组生存曲线。生存分析使用 Log Rank 方法。瑞派替尼血药浓度与临床数据相关性采用直线回归分析。显著性水平 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

结 果

一、瑞派替尼治疗情况

全组 79 例接受瑞派替尼治疗的晚期 GIST 患者中,接受标准剂量(150 mg)瑞派替尼者 65 例,接受瑞派替尼剂量 < 150 mg 和 > 150 mg 者分别有 7 例。8 例(10.13%)出现 PD, 10 例(12.66%) PR, 61 例(77.22%) SD。全组瑞派替尼 C_{min} 和 C_{max} 分别为(467±360) μg/L 和(986±493) μg/L,对于 65 例接受标准剂量瑞派替尼的 C_{min} 为(441±343) μg/L, C_{max} 为(957±457) μg/L。所有患者浓度排序见图 1A。

研究发现,女性和高剂量组患者的 C_{min} 和 C_{max} 水平更高(均 *P* < 0.05),见图 1B 和 1C。瑞派替尼治疗的线数、药物治疗最佳疗效、是否进展及携带的基因突变类型对药物浓度的影响差异均没有统计学意义(均 *P* > 0.05),见图 1D 至 1H。有 4 例接受瑞派替尼加量前后均接受血药浓度检测,其 C_{min} 和 C_{max} 见图 1I。

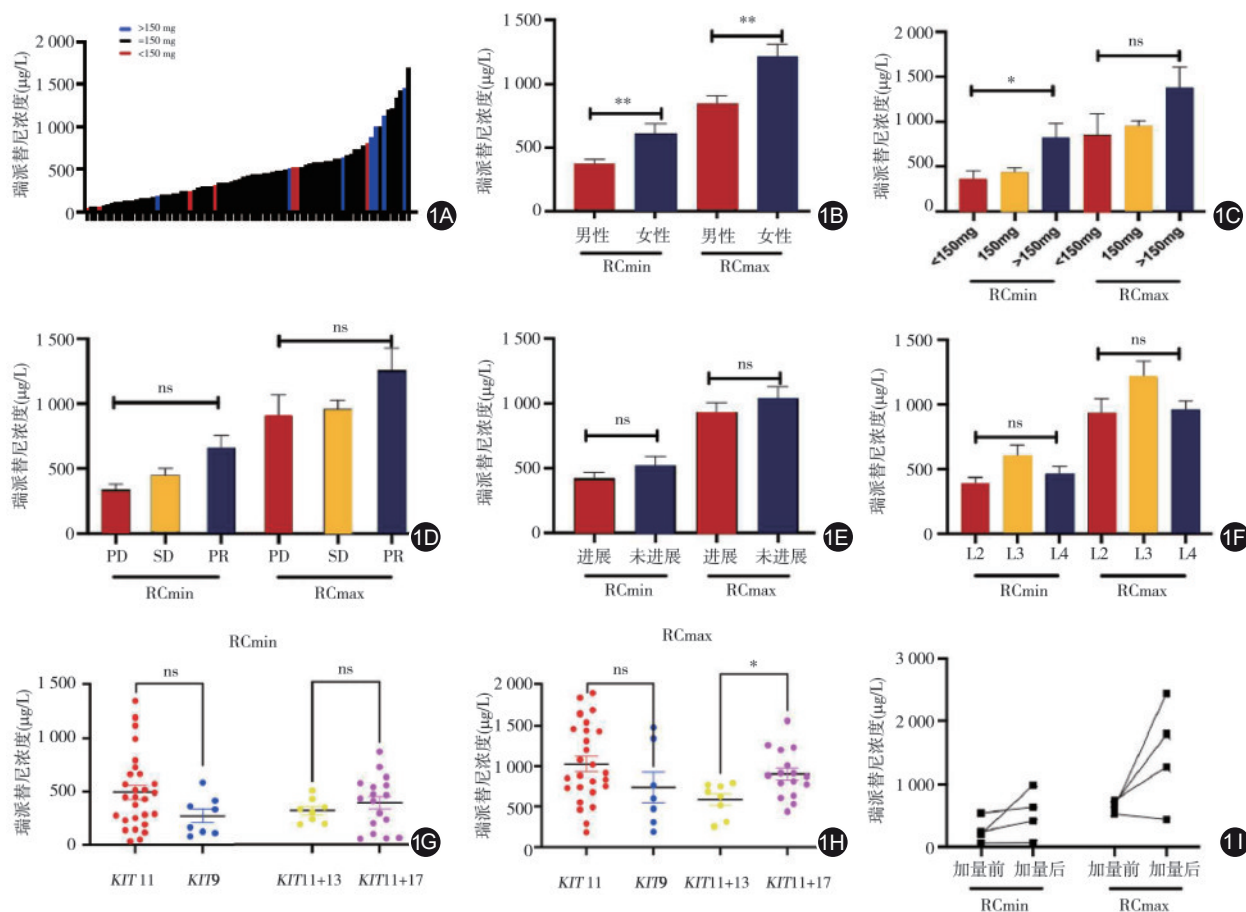
二、不良反应

79 例接受瑞派替尼治疗的晚期 GIST 患者中,药物不良反应包括脱发(53 例,67.09%)、手足综合征(24 例,30.38%)、乏力(22 例,27.85%)、肌痛(21 例,26.58%)、腹泻(10 例,12.66%)、肌肉痉挛(3 例,3.80%)、便秘(3 例,3.80%)和贫血(3 例,3.80%)。有 2 例(2.53%)患者出现Ⅲ级并发症,均为手足综合征。但 C_{max} 与不良反应的关系并无统计学意义(均 *P* > 0.05),见图 2。

三、生存分析

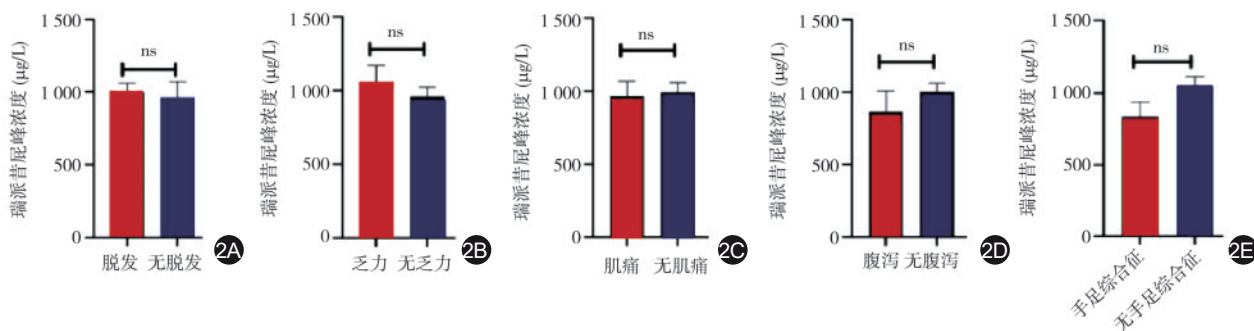
截至末次随访,本组共有 5 例(6.3%)患者死亡,8 例患者发现治疗进展后选择手术治疗。全组 mPFS 为 16.3 个月,其中经过标准剂量治疗的 mPFS 为 14.4 个月,经加量治疗后的 mPFS 为 7.0 个月,见图 3A 和 3B。基因型亚组分析提示, KIT11+17 外显子突变患者 mPFS 优于 KIT11+13 外显子患者(17.8 个月比 13.2 个月),但差异无统计学意义,见图 3C。

在 65 例接受标准剂量瑞派替尼治疗的患者



注: *表示 $P<0.05$; **表示 $P<0.01$; ns 表示 $P>0.05$, 差异无统计学意义; RCmin 为瑞派替尼谷浓度, RCmax 为瑞派替尼峰浓度; PD 为疾病进展, SD 为疾病稳定, PR 为部分缓解

图 1 79 例胃肠间质瘤患者瑞派替尼血药浓度与临床指标相关性分析 1A. 所有患者瑞派替尼浓度分布示意图; 1B. 不同性别患者瑞派替尼血药浓度关系; 1C. 不同剂量患者瑞派替尼血药浓度关系; 1D. 最佳治疗反应与瑞派替尼血药浓度关系; 1E. 是否进展与瑞派替尼血药浓度关系; 1F. 不同治疗线数患者瑞派替尼血药浓度关系; 1G. 不同基因型患者与瑞派替尼血药谷浓度关系; 1H. 不同基因型患者与瑞派替尼血药峰浓度关系; 1I. 4 例加量患者加量前后血药浓度结果



注: ns 表示 $P>0.05$, 差异无统计学意义

图 2 79 例胃肠间质瘤患者不良反应与瑞派替尼峰浓度的关系 2A. 脱发与血药峰浓度的关系; 2B. 乏力与血药峰浓度的关系; 2C. 肌痛与血药峰浓度的关系; 2D. 腹泻与血药峰浓度的关系; 2E. 手足综合征与血药峰浓度的关系

中, 26 例患者 $C_{min} \geq 450 \mu\text{g/L}$, 其 mPFS 为 18.0 个月, 优于 39 例 $C_{min} < 450 \mu\text{g/L}$ 的患者 (13.7 个月), 差异有统计学意义 ($P=0.041$)。在全组 79 例患者

中, 34 例 $C_{min} \geq 450 \mu\text{g/L}$, 其 mPFS 为 16.3 个月, 优于 45 例 $C_{min} < 450 \mu\text{g/L}$ 的患者 (12.6 个月), 差异无统计学意义 ($P=0.060$)。见图 3D 和 3E。

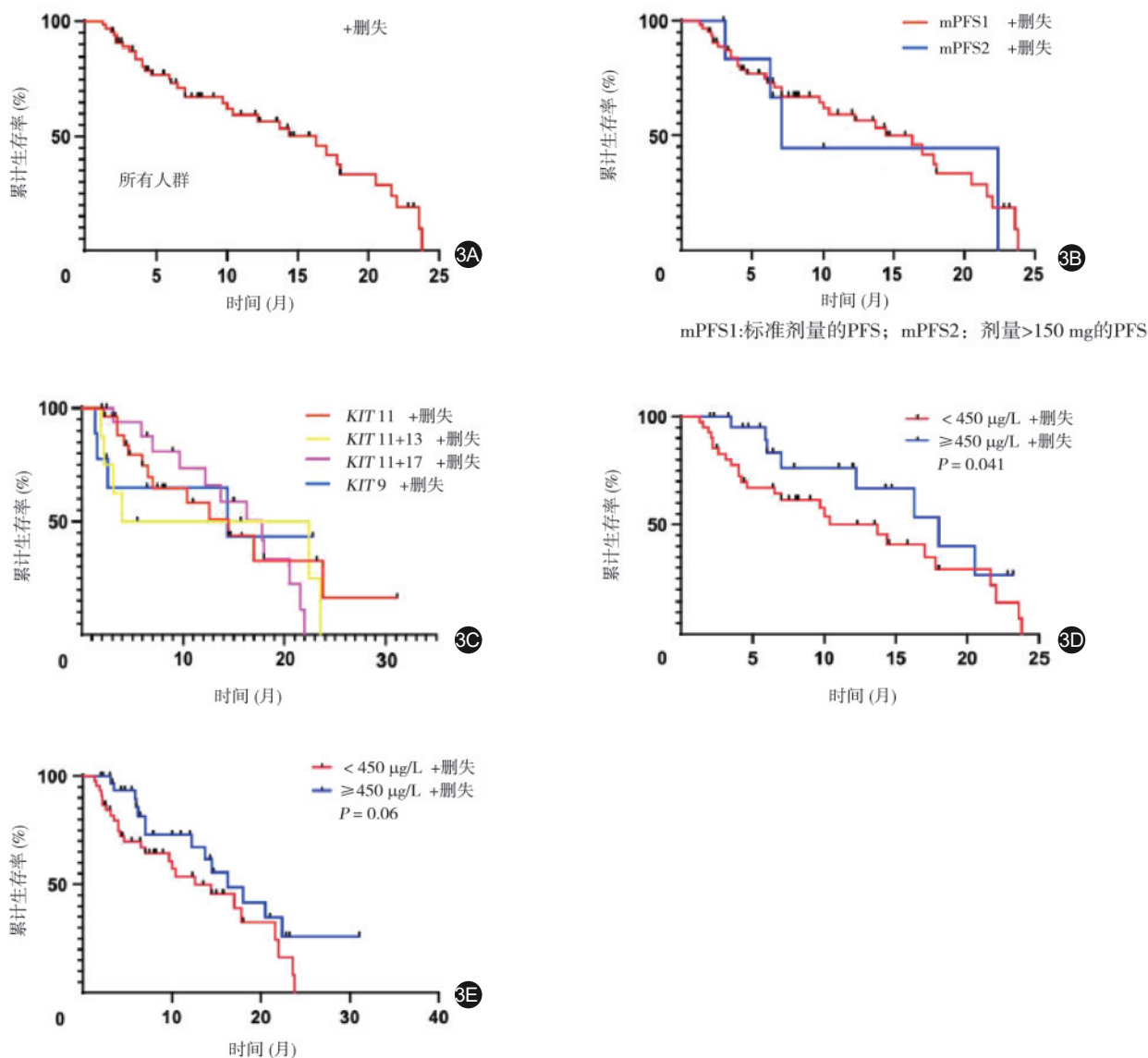


图3 79例胃肠间质瘤患者瑞派替尼谷浓度与无进展生存(PFS)的关系 3A. 所有患者,中位PFS(mPFS)为16.3个月(95%CI:10.0~20.5);3B. 标准剂量患者(mPFS1,65例)与剂量>150 mg患者(mPFS2,7例),mPFS分别为14.4个月比7.0个月;3C. 不同基因型患者,mPFS差异无统计学意义($P>0.05$);3D. 标准剂量组中,高血药谷浓度($\geq 450 \mu\text{g/L}$)与低血药谷浓度($<450 \mu\text{g/L}$)患者,mPFS分别为18.0个月比13.7个月;3E. 所有患者中,高血药谷浓度($\geq 450 \mu\text{g/L}$)与低血药谷浓度($<450 \mu\text{g/L}$)患者,mPFS分别为16.3个月比12.6个月

讨论

随着GIST患者生存期的不断延长,晚期GIST患者的治疗得到越来越多专病医师的关注。瑞派替尼作为一种新型酪氨酸激酶受体抑制剂,不仅作用于三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)结合区,还通过占据开关口袋,阻止活化环进入并形成稳定的化学结构^[7,13]。这种独特的双重作用机制靶向开关口袋和活化环,使其不受ATP浓度或继发突变的影响,从而有效抑制KIT和PDGFRA的复杂突变,延长四线GIST患者的生存^[13-14]。本研究聚焦于

标准剂量瑞派替尼治疗晚期GIST的血药浓度与疗效和不良反应,发现性别和剂量是瑞派替尼C_{min}的影响因素,高瑞派替尼C_{min}($>450 \mu\text{g/L}$)可明显延长mPFS,而未发现瑞派替尼C_{max}与不良反应之间的相关性。

治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)在药物剂量调整、提高治疗效果和减少不良反应中起着重要作用^[15]。我们中心已常规进行伊马替尼的血药浓度监测,为GIST患者提供个体化治疗的依据。国内外药代动力学研究表明,瑞派替尼的达峰时间为服药后4 h,连续服用1个月后可

达到稳态^[9-10]。瑞派替尼对比舒尼替尼的二线 INTRIGUE 研究结果表明,与舒尼替尼相比,瑞派替尼对 *KIT*11 外显子突变患者疗效更佳,国内 INTRIGUE 桥接试验证实,中国人的 *KIT*11 外显子瑞派替尼治疗效果更明显^[16-17]。INSIGHT 研究 ctDNA 生物标志物探索性分析发现,在 *KIT* 外显子 11+17/18 突变的 GIST 患者中,瑞派替尼较舒尼替尼具有更好的 PFS(14.2 个月比 1.5 个月, $P<0.0001$)、ORR(44.4% 比 0, $P=0.0001$)和总生存期(不可估计比 17.5 个月, $P=0.0061$)^[18]。相应地,本研究也注意到, *KIT*9 外显子突变患者瑞派替尼血药浓度水平存在低于 *KIT*11 外显子突变者的趋势; *KIT*11+13 外显子突变患者瑞派替尼血药浓度水平存在低于 *KIT*11+17 外显子突变者的趋势,尽管差异不具有统计学意义。该瑞派替尼血药浓度的趋势与不同基因型患者中观察到的治疗效果似乎是一致的,因此,晚期 GIST 患者瑞派替尼血药浓度是一个值得深入研究的课题。

INVICTUS 研究首次证实了瑞派替尼在晚期四线 GIST 患者中的治疗作用^[7]。随后,INTRIGUE 研究评估了瑞派替尼对比舒尼替尼用于既往接受过伊马替尼治疗的晚期 GIST 患者的疗效和安全性,发现瑞派替尼和舒尼替尼在 mPFS 方面相似,分别为 8.0 个月和 8.3 个月^[16]。相应的中国桥接试验结果表明:瑞派替尼和舒尼替尼在 mPFS 差异无统计学意义,分别为 10.3 个月和 8.3 个月^[17]。真实世界研究和回顾性研究也进一步证实,瑞派替尼在晚期 GIST 患者中的有效性^[19-20]。本研究中,所有患者 mPFS 为 16.3 个月,略长于既往研究的原因可能是有 40% 的患者属于瑞派替尼二线、三线用药。PD 后,有 8 例(20%)选择瑞派替尼加量,6 例(15%)选择联合舒尼替尼治疗,9 例(23%)患者选择手术治疗。对于瑞派替尼进展患者,研究已经证实了瑞派替尼加量的有效性,但是否应该根据患者基因型进行其他酪氨酸激酶受体抑制剂联用,仍有待探索。我中心正在开展一项瑞派替尼进展后、瑞派替尼加量与瑞派替尼联合舒尼替尼的前瞻性多中心临床研究,期待结果能够为四线进展的晚期 GIST 患者提供更科学有效的治疗方案。

在 B2222 全球多中心临床试验中,研究者们确定了伊马替尼血药浓度超过 $1\ 100\ \mu\text{g/L}$ 可带来更长的 mPFS 和临床获益^[21]。我们利用机器学习的方法,在标准剂量患者中寻找瑞派替尼 Cmin 的阈值。

结果显示,瑞派替尼 Cmin 低于 $450\ \mu\text{g/L}$ 时,患者 mPFS 时间显著缩短,预后更差。后续我们将扩大样本,继续寻找并验证该瑞派替尼阈值在预测晚期 GIST 患者治疗效果方面的价值。与伊马替尼不同,瑞派替尼代谢产物 DP5439 能够继续抑制 KIT 活性,但是 DP5439 的 Cmax 和 Cmin 时间并不明确,仍值得进一步探索。

靶向药物不良反应是影响患者依从性的重要因素。GIST 患者对瑞派替尼总体较为耐受。与其他研究类似,本研究中脱发、乏力、肌痛和手足综合征也是常见的药物不良反应^[7,10]。2 例患者出现 III 级的不良反应,并导致瑞派替尼药物减量。参考其他靶向药物处理指南, I ~ II 级的药物不良反应的处理以专科对症处理为主,更高级别的不良反应往往导致减量、停药或者其他专科积极干预^[22]。

综上所述,尽管瑞派替尼及其代谢产物的血药浓度在晚期 GIST 患者中的作用尚需进一步研究,本研究初步证实, $450\ \mu\text{g/L}$ 可能是瑞派替尼 Cmin 的潜在阈值,低于该阈值的患者疾病复发风险增加。未来需要更大样本的前瞻性临床研究来验证瑞派替尼血药浓度在 GIST 全程化管理中的实际应用效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 徐泽宽、徐皓负责研究设计、样本采集、数据收集、数据分析、文章撰写润色、监督指导及为整个研究提供支持;孙小峰、王峰、汪明、钱浩然、吴欣、周烨负责患者资料收集、样本采集以及随访;孙鲁宁和王永庆负责血药浓度检测和校对;李泮员和张强负责样本采集、数据收集、数据分析、文章撰写以及润色;徐泽宽负责研究设计、监督指导及为整个研究提供支持;

参 考 文 献

- [1] Al-Share B, Alloghbi A, Al Hallak MN, et al. Gastrointestinal stromal tumor: a review of current and emerging therapies[J]. Cancer Metastasis Rev, 2021, 40(2): 625-641. DOI: 10.1007/s10555-021-09961-7.
- [2] Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden[J]. Cancer, 2005, 103(4): 821-829. DOI: 10.1002/cncr.20862.
- [3] Nishida T, Shirao K, Sawaki A, et al. Efficacy and safety profile of imatinib mesylate (ST1571) in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a phase II study (ST1571B1202) [J]. Int J Clin Oncol, 2008, 13(3): 244-251. DOI: 10.1007/s10147-007-0746-y.
- [4] Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2006, 368(9544):

- 1329-1338. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69446-4.
- [5] Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9863):295-302. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61857-1.
- [6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 胃肠间质瘤诊疗指南 2020[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020.
- [7] Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7): 923-934. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30168-6.
- [8] Li J, Zhang X, Zhou Y, et al. Efficacy and safety of ripretinib in Chinese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) as ≥4th line therapy: Long-term update from a single-arm, phase 2 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 Suppl 16: 11543. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.11543.
- [9] George S, Janku F, Chi P, et al. Abstract CT123: Population pharmacokinetics of ripretinib in patients with advanced malignancies[C]. *Proceedings: AACR Annual Meeting 2021*, Philadelphia, PA. 2021. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2021-CT123.
- [10] Li J, Zhang J, Wu X, et al. Population and non-compartmental pharmacokinetic analysis of ripretinib and its active metabolite in Chinese patients with gastrointestinal stromal tumor[J/OL]. *Cancer Res*, 2021, 81 Suppl 13: LB126.
- [11] U. S. department of health and human services. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 [EB/OL]. (2017-11-27) [2024-09-04]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.
- [12] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [13] Smith BD, Kaufman MD, Lu WP, et al. Ripretinib (DCC-2618) Is a switch control kinase inhibitor of a broad spectrum of oncogenic and drug-resistant KIT and PDGFRA variants[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(5):738-751.e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.04.006.
- [14] Janku F, Abdul Razak AR, Chi P, et al. Switch control inhibition of KIT and PDGFRA in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: a phase I study of ripretinib[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(28): 3294-3303. DOI: 10.1200/JCO.20.00522.
- [15] 张玉, 缪丽燕. 胃肠间质瘤靶向药物的治疗药物监测中国专家共识[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(20):2041-2049. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.20.01.
- [16] Bauer S, Jones RL, Blay JY, et al. Ripretinib versus sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after treatment with imatinib (INTRIGUE): a randomized, open-label, phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(34): 3918-3928. DOI: 10.1200/JCO.22.00294.
- [17] Li J, Zhang J, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of ripretinib vs. sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor previously treated with imatinib: a phase 2, multicenter, randomized, open-label study in China[J]. *Eur J Cancer*, 2024, 196:113439.
- [18] Zalcberg JR, Blay JY, Chi P, et al. INSIGHT: a phase 3, randomized, open-label study of ripretinib vs sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor previously treated with imatinib with KIT exon 11 + 17/18 mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42 Suppl 3:TPS767. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.TPS767.
- [19] Zhang X, Zhang P, Qiu H, et al. Large-scale, multicenter, prospective registry study of ripretinib in advanced gist: a real-world study from China[J]. *Adv Ther*, 2023, 40(9): 3817-3829. DOI: 10.1007/s12325-023-02576-0.
- [20] Yang W, Qian H, Yang L, et al. Efficacy and safety of ripretinib in Chinese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a real-world, multicenter, observational study[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1180795. DOI: 10.3389/fonc.2023.1180795.
- [21] Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(7): 472-480. DOI: 10.1056/NEJMoa020461.
- [22] Li J, Wang M, Zhang B, et al. Chinese consensus on management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in gastrointestinal stromal tumors[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(46): 5189-5202. DOI: 10.3748/wjg.v24.i46.5189.