

# 瑞戈非尼在晚期胃肠间质瘤治疗中的优化策略：从标准方案到个体化治疗

敖航, 吴星烨\*

重庆医科大学附属第一医院胃肠外科, 重庆

收稿日期: 2026年3月15日; 录用日期: 2026年4月9日; 发布日期: 2026年4月15日

## 摘要

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤。伊马替尼与舒尼替尼分别作为一、二线标准治疗, 显著改善了晚期GIST患者的生存预后, 但二者治疗失败后患者的治疗选择有限。瑞戈非尼作为多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI), 已被证实为晚期GIST的标准三线治疗药物。其标准给药方案(160 mg/天, 用药3周/停药1周)虽能显著延长无进展生存期(progression-free survival, PFS), 但不良事件发生率较高, 导致多数患者需剂量调整或治疗中断, 影响治疗持续性与临床获益。为优化瑞戈非尼的治疗效果、改善患者耐受性, 近年来临床逐步探索了连续给药、剂量递增及个体化治疗等优化策略。本文系统检索国内外相关临床研究、真实世界数据及药理学研究文献, 梳理上述优化策略的药理学基础、临床应用证据及实施要点, 深入分析各策略的优势与局限性, 以期为晚期GIST患者的临床精细化用药提供参考依据。

## 关键词

瑞戈非尼, 胃肠间质瘤, 连续给药, 剂量递增, 个体化治疗, 治疗药物监测

# Optimization Strategies of Regorafenib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: From Standard Regimen to Personalized Treatment

Hang Ao, Xingye Wu\*

Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

\*通讯作者。

文章引用: 敖航, 吴星烨. 瑞戈非尼在晚期胃肠间质瘤治疗中的优化策略: 从标准方案到个体化治疗[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 3155-3162. DOI: 10.12677/acm.2026.1641574

## Abstract

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal neoplasm of the gastrointestinal tract. Imatinib and sunitinib, as standard first-line and second-line therapies respectively, have significantly improved the survival prognosis of patients with advanced GIST. However, treatment options are limited after failure of both agents. Regorafenib, a multi-target tyrosine kinase inhibitor (TKI), has been established as the standard third-line treatment for advanced GIST. Although the standard dosing regimen (160 mg daily, 3 weeks on/1 week off) significantly prolongs progression-free survival (PFS), it is associated with a high incidence of adverse events, leading to dose modifications or treatment interruptions in the majority of patients, thereby compromising treatment continuity and clinical benefit. To optimize the therapeutic effect and improve tolerability of regorafenib, various optimization strategies including continuous dosing, dose escalation, and personalized treatment have been progressively explored in clinical practice. This review systematically examines relevant clinical studies, real-world data, and pharmacological research literature to summarize the pharmacological basis, clinical evidence, and implementation points of these optimization strategies. The advantages and limitations of each strategy are analyzed in depth, aiming to provide a reference for precision medication in patients with advanced GIST.

## Keywords

Regorafenib, Gastrointestinal Stromal Tumor, Continuous Dosing, Dose Escalation, Personalized Treatment, Therapeutic Drug Monitoring

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

### 1.1. 晚期胃肠间质瘤的治疗现状

胃肠间质瘤是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤, 年发病率约为 1~2/10 万, 其中约 10%~15% 的患者确诊时已处于晚期, 或术后出现复发转移[1]。伊马替尼作为首个针对 KIT/PDGFR $\alpha$  基因突变的 TKI, 显著改变了晚期 GIST 的治疗格局, 成为一线标准治疗药物; 舒尼替尼作为二线治疗药物, 用于伊马替尼治疗失败或不耐受的患者, 可进一步延长患者生存[2]。随着治疗时间延长, 多数患者会出现靶向药物耐药, 亟需有效的三线及以上治疗方案[1]。

### 1.2. 瑞戈非尼的作用机制与标准治疗方案

瑞戈非尼是一种口服多靶点 TKI, 通过抑制 KIT、PDGFR $\alpha/\beta$ 、VEGFR1-3、FGFR 等多个与肿瘤增殖、血管生成相关的靶点, 发挥抗肿瘤作用[3]。基于关键的 III 期 GRID 临床试验结果, 瑞戈非尼被批准用于晚期 GIST 的三线治疗。该研究纳入 199 例既往接受伊马替尼和舒尼替尼治疗失败的晚期 GIST 患者, 随机分为瑞戈非尼组(160 mg/天, 用药 3 周/停药 1 周)和安慰剂组, 结果显示瑞戈非尼组中位 PFS 为 4.8 个月, 显著优于安慰剂组的 0.9 个月( $P < 0.0001$ ), 疾病控制率达 52.6% [4]。此后, 该 3/1 给药方案成

为晚期 GIST 三线治疗的标准方案。

### 1.3. 标准治疗方案的临床局限性

尽管瑞戈非尼标准方案的疗效已得到证实,但临床应用中其耐受性问题日益突出。GRID 试验中,72% 的患者需要进行剂量调整, $\geq 3$  级不良事件发生率高达 61% [4]。最常见的不良事件包括手足皮肤反应(hand-foot skin reaction, HFSR)、高血压、乏力、腹泻及肝毒性[5]。由于这些不良事件多在治疗早期出现且具有剂量依赖性,导致大量患者需要进行剂量减量或治疗中断,部分患者甚至因无法耐受毒性而提前终止治疗[5]。治疗的不连续性和剂量不足,不仅降低了患者的生活质量,还可能导致肿瘤负荷增加、耐药提前出现,最终削弱瑞戈非尼的长期疾病控制效果[6]。

### 1.4. 综述的目的与意义

随着精准医学理念的不断发展,晚期 GIST 的治疗已从“固定剂量、固定周期”的标准化模式,向“个体化、精细化”的治疗模式转变[7]。近年来,多项真实世界研究为个体化治疗策略提供了重要证据[8][9]。本文旨在系统综述这些优化策略的药理学基础、相关临床研究证据及临床实施要点,深入分析各策略的优势与不足,为临床优化瑞戈非尼的用药方案提供参考。

## 2. 瑞戈非尼的药理学与耐受性基础

### 2.1. 药代动力学特征

瑞戈非尼口服后吸收缓慢,达峰时间约为 4 小时[3]。食物可显著影响其吸收,推荐随低脂餐(热量低于 600 卡路里,脂肪含量低于 30%)服用以提高生物利用度[10]。瑞戈非尼在体内经肝脏 CYP3A4 代谢,生成两种主要活性代谢物 M-2 和 M-5,其母体药物及活性代谢物的半衰期较长,易在体内蓄积[3]。

药代动力学研究显示,瑞戈非尼及其活性代谢物的暴露水平存在显著的个体间差异[11]。探索这一差异与临床结局的关系是实现个体化治疗的关键。Fukudo 等[12]的研究纳入 34 例晚期实体瘤患者(包括 4 例 GIST 患者),发现在第 1 周期达到瑞戈非尼及其活性代谢物总谷浓度(Ctrough) $\geq 2.9 \mu\text{g/mL}$  的患者,其中位 PFS 显著长于未达到者(112 天 vs. 57 天,  $P = 0.044$ );而总 Ctrough  $\geq 4.3 \mu\text{g/mL}$  的患者,前 2 个周期内剂量限制性毒性的累积发生率显著升高( $P = 0.0003$ )。该研究提示,将药物相关谷浓度维持在 2.9~4.3  $\mu\text{g/mL}$  之间,可能是平衡疗效与安全性的理想目标。

### 2.2. 主要不良反应谱及发生机制

瑞戈非尼的不良反应具有剂量依赖性,涉及多个器官系统[6]。最常见的不良事件包括 HFSR、高血压、乏力、腹泻及肝损伤等[4][6]。上述不良反应的发生机制与瑞戈非尼的多靶点抑制作用相关:HFSR 与对角质形成细胞的直接细胞毒性及 VEGFR-2 抑制有关[13];高血压与 VEGFR 抑制后一氧化氮减少、内皮素-1 升高相关[14];肝损伤与药物致肝细胞线粒体功能损害有关[15]。这些不良反应多在治疗早期出现,及时监测与干预可使多数患者耐受[16]。

### 2.3. 剂量强度与临床结局的关联

相对剂量强度(relative dose intensity, RDI)是指患者实际接受的剂量与标准剂量的比值,是评估靶向药物治疗持续性和疗效的重要指标[6]。Nannini 等[9]的 152 例多中心真实世界研究显示,接受个体化治疗的患者中位 PFS 达 9.7 个月,显著优于标准剂量组的 5.6 个月(HR 0.51,  $P = 0.00052$ ),提示优化给药策略可在不降低疗效的前提下改善耐受性,维持较高的治疗持续性[9]。

### 3. 连续给药方案

#### 3.1. 理论基础与设计思路

连续给药方案的设计基于 TKI 类药物的共同药代动力学特征和毒性特点。其核心思路是通过降低每日给药剂量, 减少药物在体内的峰值浓度(C<sub>max</sub>), 从而降低急性毒性的发生风险; 同时, 通过不间断给药, 维持稳定的 C<sub>trough</sub>, 避免间歇停药期可能出现的肿瘤生长反弹, 确保肿瘤靶点的持续抑制。George 等[17]在舒尼替尼的连续给药研究中首次验证了这一策略在 GIST 中的可行性, 为瑞戈非尼的后续探索提供了理论基础。

韩国峨山医学中心开展的 II 期研究(NCT02889328)基于这一理论假设——瑞戈非尼连续给药方案可能预防停药期间的疾病复发, 因此设计了 100 mg/天连续给药的探索性研究[18]。

#### 3.2. 临床研究证据

韩国峨山医学中心开展的 II 期临床试验是评估瑞戈非尼连续给药方案在 GIST 患者中疗效和安全性的关键研究[18]。该研究纳入 25 例伊马替尼和舒尼替尼治疗失败的转移性 GIST 患者, 给予瑞戈非尼 100 mg/天连续给药方案。研究结果显示: 持续至少 12 周的疾病控制率为 64%; 中位 PFS 为 7.3 个月; 1 年生存率为 64.5%; 40% 患者发生 3~4 级毒性, 包括 HFSR (16%)、丙氨酸氨基转移酶升高(8%); 仅 24% 患者需要剂量调整; 所有患者 8 个周期的相对剂量强度为 95.0% [18]。研究者结论认为, 低剂量瑞戈非尼连续给药方案可能是伊马替尼和舒尼替尼治疗失败后 GIST 患者的替代治疗选择[18]。

Grimaudo 等[19]的病例系列研究进一步支持了连续给药的临床应用价值。3 例因标准方案不耐受而转为连续给药(120 mg/天)的患者, 转换后均未再发生严重不良事件, 肿瘤相关症状控制改善, 其中 1 例在连续给药 14 个月后仍维持疾病稳定[19]。

#### 3.3. 优势与局限性

连续给药方案的优势在于维持较高的相对剂量强度、降低严重不良事件发生率、减少剂量调整需求 [18] [19]。局限性在于样本量较小, 且多为单臂设计或回顾性研究, 尚需更大规模前瞻性研究验证。

### 4. 剂量递增策略

#### 4.1. 理论基础与实施步骤

剂量递增策略的核心思路是通过低剂量起始、逐步加量, 使患者逐渐适应药物毒性, 减少早期急性不良事件的发生, 提高治疗持续性[20]。该策略基于瑞戈非尼的剂量依赖性毒性特征——低剂量时毒性反应较轻, 患者易耐受, 随剂量增加机体可逐步适应[21]。

在结直肠癌领域, ReDOS 研究探索了瑞戈非尼剂量递增方案的具体实施方法: 起始剂量 80 mg/天, 每周递增 40 mg, 直至达到 160 mg/天的目标剂量[22]。该方案的设计理念是通过个体化的剂量调整, 使更多患者能够耐受并完成治疗周期。

#### 4.2. 临床研究证据

ReDOS 研究是一项随机 II 期临床试验, 纳入 116 例晚期结直肠癌患者, 随机分为剂量递增组(80 mg → 120 mg → 160 mg, 每周递增)和标准剂量组(160 mg/天, 3/1 方案) [22]。结果显示, 剂量递增组能够顺利进入第 3 周期治疗的患者比例显著高于标准剂量组(43% vs. 26%, P = 0.043); 两组疗效无显著差异, 提示剂量递增策略在改善耐受性的同时未影响治疗疗效[22]。

意大利 ReTrITA 研究的真实世界证据进一步支持了剂量递增策略的临床价值[23]。该亚分析纳入 713 例接受瑞戈非尼治疗的难治性转移性结直肠癌患者, 其中 313 例采用剂量递增方案, 400 例采用固定剂量方案。结果显示, 剂量递增组中位 PFS 显著优于固定剂量组(3.1 个月 vs. 3.9 个月, HR 0.76, P = 0.0007), 且≥3 级不良事件发生率显著降低(35.4% vs. 39.5%, P = 0.0042) [23]。

### 4.3. 对 GIST 治疗的启示

尽管 ReDOS 和 ReTrITA 研究主要在结直肠癌患者中进行, 但其研究设计和结果为瑞戈非尼剂量递增策略在 GIST 中的应用提供了重要参考。目前针对 GIST 患者的剂量递增专项研究尚缺乏, 但这一策略对于老年患者、体能状态较差或合并基础疾病的人群可能具有重要应用价值。

## 5. 个体化治疗策略: 来自真实世界研究的证据

### 5.1. 个体化治疗的必要性

晚期 GIST 患者的个体差异较大, 其对瑞戈非尼的耐受性和疗效受多种因素影响, 包括年龄、体能状态、合并症、基因突变类型、既往治疗史及药物代谢能力等[24]。固定的标准给药方案无法兼顾所有患者的需求, 易导致部分患者因不耐受而过早减量或停药[6]。Nannini 等[8]的研究显示, 在 62 例转移性 GIST 患者中, 55 例(89%)初始采用标准方案的患者均因不耐受而需要进行至少一次剂量调整, 其中 23 例(42%)需要进行第二次调整[8]。这一发现凸显了个体化治疗在临床实践中的必要性。

### 5.2. 个体化治疗策略的多样性

Nannini 等[8]首次系统描述了真实临床实践中瑞戈非尼个体化治疗策略的多样性。在 62 例患者中, 研究者记录了约 20 种不同的个体化治疗方案, 可归纳为三大类[8]:

**剂量减量但维持标准给药间隔:** 如 120 mg/天 d1-21 q28, 80 mg/天 d1-21 q28。

**给药间隔调整但维持标准剂量:** 如 160 mg/天 d1-5 q7。

**剂量减量与给药间隔调整联合:** 如 120 mg/天 d1-5 q7, 80 mg/天 d1-10 q20。

其中, 首次剂量调整中最常采用的策略为 120 mg/天 d1-21 q28 (占 60%); 第二次剂量调整中策略更为多样, 以 80 mg/天 d1-21 q28 (24%)、120 mg/天 d1-14 q21 (14%)和 80 mg/天 d1-14 q21 (14%)为主[8]。

### 5.3. 个体化治疗的临床获益

#### 5.3.1. 对不良事件的控制

Nannini 等[8]的研究显示, 无论采用何种个体化策略, 绝大多数患者均获得了临床获益, 表现为不良事件完全或部分缓解。首次剂量调整后, 剂量减量组完全缓解率 17%、部分缓解率 64%; 剂量与间隔联合调整组完全缓解率 17%、部分缓解率 83%; 单纯间隔调整组部分缓解率 57%、无缓解率 43%[8]。第二次剂量调整后, 所有患者均获得完全或部分缓解, 无患者报告无改善[8]。

#### 5.3.2. 对治疗持续时间的影响

个体化治疗显著延长了瑞戈非尼的治疗持续时间[8]。Nannini 等[8]的研究中, 患者中位治疗持续时间为 9.9 个月, 优于 GRID 试验的 22.9 周(约 5.7 个月)[4]。值得注意的是, 14 例患者(23%)治疗持续时间超过 20 个月, 平均达 32.1 个月, 其中 4 例仍在治疗中。这些长期治疗患者中, 最常采用的个体化策略为 120 mg/天 d1-21 q28 [8]。

#### 5.3.3. 对生存结局的改善

Nannini 等[9]的大规模多中心真实世界研究纳入 152 例转移性 GIST 患者, 其中 49 例接受标准方案

治疗, 103 例接受个体化方案治疗(38 例初始即采用个体化方案, 65 例因不耐受由标准方案调整为个体化方案)。结果显示[9]:

**无进展生存期:** 个体化治疗组中位 PFS 为 9.7 个月, 显著优于标准剂量组的 5.6 个月(HR 0.51, 95%CI 0.34~0.75, P = 0.00052)。

**总生存期:** 个体化治疗组中位 OS 为 20.5 个月, 标准剂量组为 16.6 个月(HR 0.75, 95%CI 0.49~1.22, P = 0.16), 虽未达统计学显著性, 但呈现获益趋势。

**多因素分析:** 个体化治疗是 PFS 的独立预后因素(HR 0.41, 95%CI 0.24~0.7, P = 0.001)。

研究者指出, 个体化治疗组 PFS 的显著改善可能归因于治疗持续性的提高和剂量强度的维持[9]。

## 5.4. 个体化治疗的实践模式

Nannini 等[9]的研究揭示了真实临床实践中个体化治疗的高频应用: 在 152 例患者中, 仅 49 例(32%) 全程采用标准方案, 而 103 例(68%)接受了个体化治疗。其中, 114 例初始采用标准方案的患者中, 65 例(57%)因不良事件需要进行剂量调整, 首次剂量调整的中位时间为 2.3 个月[9]。这一发现证实了个体化治疗已成为 GIST 诊疗中心的常规实践模式[9]。

## 5.5. 治疗药物监测的前景

瑞戈非尼治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)的临床转化虽面临挑战, 但正展现出广阔的应用前景。DPOG-TDM 前瞻性研究提示, 瑞戈非尼因“高不良事件发生率”导致 TDM 常规实施存在难度[25]; 然而, 法国 RePERSO 研究(NCT04874207)明确了暴露 - 效应关系, 将治疗窗初步界定为总浓度 2.5~5.5 mg/L(该区间患者中位 OS 达 10.6 个月, 严重不良事件发生率 0%), 并已完成 110 例患者的 IV 期验证, 为临床个体化给药提供了关键依据。尽管瑞戈非尼需同时检测母药及活性代谢物 M-2、M-5, 依赖液相色谱 - 串联质谱法, 技术门槛较高[26], 且 FAERS 数据库分析显示肝毒性等严重不良事件多集中于治疗前 30 天内, 对精准调药的时效性提出更高要求[27], 但这些挑战正通过技术优化与流程创新逐步突破。随着检测方法的标准化和前瞻性研究的深入, TDM 有望成为优化瑞戈非尼个体化治疗的重要工具。

## 6. 挑战与未来展望

### 6.1. 当前面临的主要挑战

尽管个体化治疗策略在晚期 GIST 的治疗中显示出良好的潜力, 但目前仍面临诸多挑战:

第一, 个体化治疗策略的高度异质性使得难以确定最优方案[8]。Nannini 等[8]的研究记录了约 20 种不同的个体化策略, 虽然证实了多数策略的临床获益, 但无法确定哪种策略具有最佳的安全性与疗效平衡。

第二, 缺乏大规模前瞻性随机对照试验直接比较个体化策略与标准方案的疗效。现有证据主要来自回顾性研究和真实世界数据, 证据等级有限。

第三, 生物标志物的研究仍处于初级阶段[11]。虽然治疗药物监测具有潜在价值, 但尚未建立标准化的检测方法和剂量调整流程。

### 6.2. 未来研究方向

针对当前面临的挑战, 未来的研究应聚焦于以下几个方面:

第一, 开展前瞻性随机对照试验, 比较不同个体化策略的疗效和安全性。可借鉴 ReDOS 研究的成功经验, 在 GIST 患者中设计剂量优化研究[22]。

第二, 加强生物标志物的研究[11]。TARGETMONITO 研究正在探索多激酶抑制剂血浆浓度与临床结局的关系: 未来应深入研究药物代谢酶基因多态性与药代动力学的关联。

第三, 基于现有真实世界证据, 制定统一的个体化治疗指南。Nannini 等[8] [9]的研究为临床实践提供了重要参考, 未来应结合更多数据形成标准化推荐。

## 7. 结论

瑞戈非尼作为晚期胃肠间质瘤(GIST)的标准三线治疗药物, 其“用药3周/停药1周”的标准给药方案虽可显著改善患者生存预后, 但药物相关毒性常导致治疗中断或剂量减量, 显著削弱了临床获益[4]。个体化治疗策略通过动态调整剂量与给药周期, 在“疗效最大化”与“毒性最小化”之间寻求平衡, 已成为优化瑞戈非尼临床应用的重要方向[6]。现有证据表明, 针对标准方案不耐受的患者, 采用剂量减量维持标准周期、低剂量连续给药或剂量递增等策略, 均可有效改善治疗耐受性、提高治疗持续性, 并在真实世界研究中展现出良好的疗效与安全性[8] [9] [17] [18] [22] [23]。无论采取何种策略, 同步加强支持治疗亦对控制不良反应至关重要。目前, 瑞戈非尼在晚期 GIST 的临床实践正逐步从固定标准方案向精细化个体化模式过渡[7], 未来需通过前瞻性临床试验进一步夯实循证基础, 加强生物标志物研究以指导精准剂量选择, 推动统一临床指南的制定, 最终实现个体化精准治疗。

## 参考文献

- [1] Blay, J., Kang, Y., Nishida, T. and von Mehren, M. (2021) Gastrointestinal Stromal Tumours. *Nature Reviews Disease Primers*, 7, Article No. 22. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00254-5>
- [2] Demetri, G.D., van Oosterom, A.T., Garrett, C.R., Blackstein, M.E., Shah, M.H., Verweij, J., *et al.* (2006) Efficacy and Safety of Sunitinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumour after Failure of Imatinib: A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **368**, 1329-1338. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69446-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69446-4)
- [3] Wilhelm, S.M., Dumas, J., Adnane, L., Lynch, M., Carter, C.A., Schütz, G., *et al.* (2011) Regorafenib (BAY 73-4506): A New Oral Multikinase Inhibitor of Angiogenic, Stromal and Oncogenic Receptor Tyrosine Kinases with Potent Pre-clinical Antitumor Activity. *International Journal of Cancer*, **129**, 245-255. <https://doi.org/10.1002/ijc.25864>
- [4] Demetri, G.D., Reichardt, P., Kang, Y., Blay, J., Rutkowski, P., Gelderblom, H., *et al.* (2013) 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. *The Lancet*, **381**, 295-302. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61857-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61857-1)
- [5] Rizzo, A., Nannini, M., Novelli, M., Dalia Ricci, A., Scioscio, V.D. and Pantaleo, M.A. (2020) Dose Reduction and Discontinuation of Standard-Dose Regorafenib Associated with Adverse Drug Events in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **12**. <https://doi.org/10.1177/1758835920936932>
- [6] Grothey, A., George, S., van Cutsem, E., Blay, J., Sobrero, A. and Demetri, G.D. (2014) Optimizing Treatment Outcomes with Regorafenib: Personalized Dosing and Other Strategies to Support Patient Care. *The Oncologist*, **19**, 669-680. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0059>
- [7] Cicala, C.M., Bauer, S., Heinrich, M.C. and Serrano, C. (2025) Gastrointestinal Stromal Tumor: Current Approaches and Future Directions in the Treatment of Advanced Disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **39**, 773-784. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2025.04.006>
- [8] Nannini, M., Nigro, M.C., Vincenzi, B., Fumagalli, E., Grignani, G., D'Ambrosio, L., *et al.* (2017) Personalization of Regorafenib Treatment in Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumours in Real-Life Clinical Practice. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **9**, 731-739. <https://doi.org/10.1177/1758834017742627>
- [9] Nannini, M., Rizzo, A., Nigro, M.C., Vincenzi, B., Mazzocca, A., Grignani, G., *et al.* (2021) Standard versus Personalized Schedule of Regorafenib in Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Retrospective, Multicenter, Real-World Study. *ESMO Open*, **6**, Article ID: 100222. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100222>
- [10] FDA (2026) STIVARGA® (Regorafenib) Tablets, for Oral Use. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=824f19c9-0546-4a8a-8d8f-c4055c04f7c7>
- [11] 黄琼叶, 赵杨, 刘仪, 等. 酪氨酸激酶抑制剂治疗胃肠间质瘤的药理学和治疗药物监测研究进展[J]. 中国药房, 2024, 35(7): 890-895.
- [12] Fukudo, M., Asai, K., Tani, C., Miyamoto, M., Ando, K. and Ueno, N. (2021) Pharmacokinetics of the Oral Multikinase

- Inhibitor Regorafenib and Its Association with Real-World Treatment Outcomes. *Investigational New Drugs*, **39**, 1422-1431. <https://doi.org/10.1007/s10637-021-01115-4>
- [13] Hasan Alshammari, A., Masuo, Y., Fujita, K., Shimada, K., Iida, N., Wakayama, T., *et al.* (2022) Discrimination of Hand-Foot Skin Reaction Caused by Tyrosine Kinase Inhibitors Based on Direct Keratinocyte Toxicity and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Inhibition. *Biochemical Pharmacology*, **197**, Article ID: 114914. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.114914>
- [14] de Jesus-Gonzalez, N., Robinson, E., Penchev, R., von Mehren, M., Heinrich, M.C., Tap, W., *et al.* (2012) Regorafenib Induces Rapid and Reversible Changes in Plasma Nitric Oxide and Endothelin-1. *American Journal of Hypertension*, **25**, 1118-1123. <https://doi.org/10.1038/ajh.2012.97>
- [15] Weng, Z., Luo, Y., Yang, X., Greenhaw, J.J., Li, H., Xie, L., *et al.* (2015) Regorafenib Impairs Mitochondrial Functions, Activates Amp-Activated Protein Kinase, Induces Autophagy, and Causes Rat Hepatocyte Necrosis. *Toxicology*, **327**, 10-21. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2014.11.002>
- [16] Demetri, G.D., Reichardt, P., Kang, Y., Blay, J., Joensuu, H., Kappeler, C., *et al.* (2016) Long-Term Safety of Regorafenib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): Updated Safety Data of the Phase 3 GRID Trial. *Annals of Oncology*, **27**, VI489. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw388.21>
- [17] George, S., Blay, J.Y., Casali, P.G., Le Cesne, A., Stephenson, P., DePrimo, S.E., *et al.* (2009) Clinical Evaluation of Continuous Daily Dosing of Sunitinib Malate in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumour after Imatinib Failure. *European Journal of Cancer*, **45**, 1959-1968. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.02.011>
- [18] Kim, J., Ryu, M., Yoo, C., Beck, M.Y., Ma, J.E. and Kang, Y. (2019) Phase II Trial of Continuous Regorafenib Dosing in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors after Failure of Imatinib and Sunitinib. *The Oncologist*, **24**, e1212-e1218. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0033>
- [19] Grimaudo, M.S., Laffi, A., Gennaro, N., Fazio, R., D'Orazio, F., Samà, L., *et al.* (2023) Case Report: Should Regorafenib Be Prescribed as a Continuous Schedule in Gastrointestinal Stromal Tumors? Three Case Reports on Regorafenib Personalized Schedule. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1190123. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1190123>
- [20] Tabchi, S. and Ghosn, M. (2014) Regorafenib: Start Low and Go Slow. *Targeted Oncology*, **10**, 445-447. <https://doi.org/10.1007/s11523-014-0352-7>
- [21] Kotecki, N. and Penel, N. (2016) Inappropriate Dose of Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitors: The Original Sin. *Current Opinion in Oncology*, **28**, 437-440. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000319>
- [22] Bekaii-Saab, T.S., Ou, F., Ahn, D.H., Boland, P.M., Ciombor, K.K., Heying, E.N., *et al.* (2019) Regorafenib Dose-Optimisation in Patients with Refractory Metastatic Colorectal Cancer (ReDOS): A Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **20**, 1070-1082. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30272-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30272-4)
- [23] Signorelli, C., Basso, M., Calegari, M.A., Anghelone, A., Passardi, A., Gallio, C., *et al.* (2025) Real-World Evidence of Regorafenib Dose Escalation versus Fixed Dosing in Refractory Metastatic Colorectal Cancer: Results from the Retrita Study. *Cancers*, **17**, Article 3316. <https://doi.org/10.3390/cancers17203316>
- [24] Pilco-Janeta, D.F., García-Valverde, A., Gomez-Peregrina, D. and Serrano, C. (2021) Emerging Drugs for the Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, **26**, 53-62. <https://doi.org/10.1080/14728214.2021.1896704>
- [25] van der Kleij, M.B.A., Guchelaar, N.A.D., Meertens, M., Westerdijk, K., Giraud, E.L., Bleckman, R.F., *et al.* (2024) Reasons for Non-Feasibility of Therapeutic Drug Monitoring of Oral Targeted Therapies in Oncology—An Analysis of the Closed Cohorts of a Multicentre Prospective Study. *British Journal of Cancer*, **131**, 843-851. <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02789-2>
- [26] Fujita, K., Miura, M. and Shibata, H. (2016) Quantitative Determination of Regorafenib and Its Two Major Metabolites in Human Plasma with High-performance Liquid Chromatography and Ultraviolet Detection. *Biomedical Chromatography*, **30**, 1611-1617. <https://doi.org/10.1002/bmc.3730>
- [27] Sun, H., Gu, H., Xu, P., Jiang, D., Pu, T., Chen, J., *et al.* (2026) Real-World Safety Profile and Mechanistic Insights into Regorafenib-Induced Liver Failure: A Pharmacovigilance Study Integrated with Network Toxicology. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article 1698511. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1698511>