



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250032  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250032  
China Journal of General Surgery, 2025, 34(1):124-136.

· 国际动态 ·

## 2024年欧洲肿瘤内科学会亚洲年会 (ESMO Asia Congress) 肝胆胰肿瘤研究热点与前沿动态

黄志浩<sup>1</sup>, 王进明<sup>1</sup>, 林雷珀<sup>1</sup>, 邱国高<sup>1</sup>, 刘志栋<sup>1</sup>, 李治成<sup>2</sup>, 钟鉴宏<sup>1,3,4</sup>

[1. 广西医科大学附属肿瘤医院肝胆胰脾外科, 广西南宁530021; 2. 广西中医药大学第一附属医院普外科, 广西南宁530023; 3. 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室(广西医科大学), 广西南宁530021; 4. 广西区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室, 广西南宁530021]

### 摘要

2024年欧洲肿瘤内科学会亚洲年会于2024年12月6日—8日在新加坡召开。大会公布了多项关于肝胆胰肿瘤领域的重磅研究, 涵盖了新辅助治疗、辅助治疗、转化治疗、后线治疗以及肿瘤标志物等相关内容的临床应用。这些研究为肝胆胰恶性肿瘤的临床诊疗提供了新的思路并推动相关领域的发展。本文聚焦本次大会肝胆胰恶性肿瘤的重点内容, 旨在解读肝胆胰肿瘤领域的前沿成果, 探讨相关领域的热点问题和未来发展的方向。

### 关键词

肝肿瘤; 胆道肿瘤; 胰腺肿瘤; ESMO Asia

中图分类号: R735.7

## Highlights and cutting-edge advances in hepatobiliary and pancreatic cancer research at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Asia Congress 2024

HUANG Zhihao<sup>1</sup>, WANG Jinming<sup>1</sup>, LIN Leipo<sup>1</sup>, QIU Guogao<sup>1</sup>, LIU Zhidong<sup>1</sup>, LI Zhicheng<sup>2</sup>, ZHONG Jianhong<sup>1,3,4</sup>

[1. Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China; 2. Department of General of Surgery, the First clinical Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China; 3. Key Laboratory of Early Prevention and Treatment for Regional High Frequency Tumor (Gaugxi Medical University), Ministry of Education, Nanning 530021, China; 4. Guangxi Key Laboratory of Early Prevention and Treatment for Regional High Frequency Tumor, Nanning 530021, China]

### Abstract

The European Society for Medical Oncology Asia Congress 2024 was held in Singapore from December 6 to 8, 2024. The conference unveiled several groundbreaking studies in the field of hepatobiliary and pancreatic tumors, covering clinical applications related to neoadjuvant and adjuvant therapies, translational treatments, later-line therapies, and tumor biomarkers. These studies provide new insights into the clinical diagnosis and treatment of hepatobiliary and pancreatic malignancies and drive the

**基金项目:** 广西重点研发计划基金资助项目(桂科AB24010082); 广西医科大学临床学科建设专项基金资助项目(GXMULJZ202403); 广西医科大学一流学科创新驱动人才计划基金资助项目。

**收稿日期:** 2025-01-16; **修订日期:** 2025-01-22。

**作者简介:** 黄志浩, 广西医科大学附属肿瘤医院硕士研究生, 主要从事肝癌发生发展方面的研究。

**通信作者:** 钟鉴宏, Email: zhongjianhong@gxmu.edu.cn

development of related fields. This article focuses on the key topics in hepatobiliary and pancreatic malignancies presented at the conference, aiming to interpret the latest advances in the field and explore the hot issues and future directions for development in this area.

**Key words**

Liver Neoplasms; Biliary Tract Neoplasms; Pancreatic Neoplasms; ESMO Asia

**CLC number:** R735.7

作为全球享有盛名的肿瘤学术会议，欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）继2024年9月13日在西班牙巴塞罗那召开ESMO年会<sup>[1]</sup>后，于2024年12月6日—8日在新加坡举行亚洲年会（ESMO Asia Congress）。此次年会汇聚了来自全球的顶尖肿瘤学专家、学者、研究人员及临床医师，展示了各个肿瘤领域最新的基础与临床研究，包括肝胆胰恶性肿瘤领域。在肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）领域共有51篇摘要，包含1篇最新摘要（late-breaking abstract, LBA）、3篇口头报告（oral, O）和47篇壁报（poster, P），涵盖了晚期HCC的辅助治疗、新辅助治疗、局部联合系统治疗、转化治疗等；胆道癌（biliary tract cancer, BTC）共有21篇摘要，包含3篇口头报告、2篇正在进行的临床试验（trial in progress, TiP）以及16篇壁报，以上摘要包含晚期BTC的一线与二线治疗以及BTC术后辅助化疗等；胰腺癌共有11篇壁报及1篇口头报告，包括晚期胰腺癌的一线与二线治疗等。此外，胆胰肿瘤标志物的应用也颇受关注。本文选取影响较大的研究进行重点综述与讨论，以期提炼出对肝胆胰肿瘤临床治疗有指导意义的信息，丰富临床医师的治疗方案选择。

## 1 HCC领域的治疗进展

### 1.1 晚期HCC治疗[CheckMate 9DW (126O)和HIMALAYA(127O)]

CheckMate 9DW是一项开放标签、多中心III期随机对照临床研究（randomized controlled trials, RCT）<sup>[2]</sup>，旨在评估纳武利尤单抗（nivolumab, NIVO）联合伊匹木单抗（ipilimumab, IPI）对比仑伐替尼（lenvatinib, LEN）或索拉非尼（sorafenib, SOR）作为首诊的不可切除HCC（unresectable HCC, uHCC）患者一线治疗的疗效和安全性。研究共纳入668例患者，按照1:1随机分配至NIVO+

IPI组和LEN/SOR组。研究主要观察终点为总生存（overall survival, OS），关键次要观察终点为客观缓解（objective response rate, ORR）率和持续缓解时间（duration of response, DOR）。本次大会报告该研究中期分析中亚洲患者（ $n=280$ ）的结果。在接受LEN/SOR治疗的145例患者中，137例（94%）患者接受了LEN治疗。中位随访时间为35.7个月。NIVO+IPI组的中位OS显著优于LEN/SOR组（34.0个月 vs. 22.5个月， $HR=0.75$ ，95%  $CI=0.54\sim 1.03$ ），NIVO+IPI组的24个月OS率（54% vs. 47%）和ORR率（37% vs. 14%）均明显高于LEN/SOR组，两组患者的中位DOR分别为未达到和18.5个月。安全性方面，在NIVO+IPI组与LEN/SOR组患者中，发生任何级别的治疗相关不良事件（treatment-related adverse event, TRAE）的比例分别为84%和94%，发生3、4级TRAE的比例分别为43%和45%。该研究认为，亚洲人群获益与全球研究人群一致，NIVO+IPI组对比LEN/SOR组在一线治疗uHCC患者中显示出具有统计学意义和临床意义的OS改善以及ORR提高，并且对亚洲uHCC患者具有持久的缓解和可控的安全性，这些结果进一步支持NIVO+IPI作为uHCC患者的一线疗法。

HIMALAYA研究<sup>[3]</sup>（ $n=1171$ ）是一项开放标签的全球多中心III期RCT，旨在评估STRIDE方案，即替西木单抗（tremelimumab, Tre）+度伐利尤单抗（durvalumab, Dur）、Dur单药对比SOR一线治疗uHCC患者的疗效和安全性。本次大会更新了5年OS的随访数据，并根据基线ALBI等级分层[1级（评分 $\leq -2.60$ ） vs. 2/3级（评分 $> -2.60\sim -1.39$ /评分 $> -1.39$ ）]评估了5年OS以及长期生存者（long-term survivor, LTS）（存活 $\geq 48$ 个月）比例、严重不良事件（AE）的数据。在全人群中，STRIDE组患者的5年OS优于SOR组（19.6% vs. 9.4%， $HR=0.76$ ，95%  $CI=0.65\sim 0.89$ ）；而且，在按基线白蛋白-胆红素（albumin-bilirubin, ALBI）等级分层的患者中，ALBI 1级或者2/3级的患者亚组

分析显示, STRIDE 组患者的 5 年 OS 均优于 SOR 组。在 LTS 数量方面, 接受 STRIDE 方案治疗的 ALBI 1 级和 2/3 级患者中, 分别有 57 例 (26.3%) 和 26 例 (14.9%) 患者, 而接受 SOR 治疗的 ALBI 1 级和 2/3 级患者中, 仅分别有 36 例 (17.7%) 和 9 例 (4.8%) 患者。安全性方面, 治疗相关的严重 AE 在 STRIDE 方案中的比例与主要分析结果一致, 没有观察到新的严重 AE。该研究认为, STRIDE 方案展现出前所未有的 5 年 OS 率, 并且在具有不同基线的肝功能受试者群体中, STRIDE 的长期 OS 均优于 SOR。

CheckMate 9DW 和 HIMALAYA 研究在本次大会上所更新的长期 OS 与安全性数据进一步显示了双免联合治疗方案与 LEN/SOR 相比, 在不同 uHCC 患者群体中持续地长期 OS 获益, 这些结果在 HCC 治疗领域具有里程碑意义, 标志着双免疫联合疗法在长期 OS 方面的潜力。值得注意的是, 在 CheckMate 9DW 研究总人群的分析结果中, 2 年内的生存曲线出现交叉, 2 年后生存曲线才出现明显分开; 而在 HIMALAYA 研究中, 亚洲人群的分析结果显示, 香港和台湾患者接受 STRIDE 方案治疗的中位 OS 长达 29.4 个月, 而 SOR 组患者的中位 OS 仅为 19.1 个月, 两组患者 3 年 OS 率分别为 49.2% 和 14.8%, ORR 率分别为 33.9% 和 4.9%。接受 STRIDE 方案治疗的全亚洲人群 ORR 率为 28.2%, 高于全球人群 ORR 率的 20.1%。

除了上述研究外, 本次大会还有很多 HCC 的最新研究进展值得积极探讨。例如, REPLACEMENT 研究<sup>[4]</sup> ( $n=74$ ) 的最终分析显示, 对于不适合进行经肝动脉化疗栓塞 (transarterial chemoembolization, TACE) 的中期 HCC 患者, 阿替利珠单抗 (atezolizumab, Ate) 联合贝伐珠单抗 (bevacizumab, Beva) 作为一线治疗方案能够提供有前景的临床益处。其次, 有一项前瞻性研究 ( $n=211$ )<sup>[5]</sup> 提示, 停用 Ate+Beva 治疗时患者的肿瘤反应为疾病稳定 (stable disease, SD) 与无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 较差相关。因此, 如果停药时的肿瘤反应是 SD, 可能有必要延长 Ate+Beva 的持续治疗时间。原发性和获得性耐药在 uHCC 患者的免疫治疗中很常见, 可能影响患者的 OS。本次会议的一项回顾性研究 ( $n=201$ )<sup>[6]</sup> 显示, 获得性耐药患者的 OS 显著长于原发性耐药患者, 中位 OS 分别为 26.3 个月和 8.9 个月, 提示原发性耐药是一个独立的预后风险因素。另有一项回顾性

研究 ( $n=919$ )<sup>[7]</sup> 比较了 Ate+Beva 与 LEN 作为 uHCC 患者的一线治疗方案时, 发现两组患者在 OS 上没有明显差异, 但是在病毒性肝炎患者中, Ate+Beva 的 OS 优于 LEN, 而在非酒精性脂肪性肝炎/非酒精性脂肪肝病中, LEN 治疗组患者的 OS 更长。

尽管 Ate+Beva 能够为疾病状态较差的 HCC 患者提供更多的治疗选择, 然而, 其最佳获益人群和最佳获益持续时间仍需探索。

## 1.2 HCC 局部联合靶向治疗

### 1.2.1 FRONT-1 (209P)

FRONT-1 是一项单臂、开放标签的 II 期临床试验<sup>[8]</sup>, 旨在评估经肝动脉灌注化疗 (hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC) 序贯经肝动脉栓塞术 (transarterial embolization, TAE) 联合 LEN 和替雷利珠单抗 (tislelizumab, Tis) 作为 uHCC 患者一线治疗方案的疗效和安全性。研究纳入 64 例患者, 主要观察终点是 6 个月 PFS 率。次要观察终点包括 ORR、接受根治性治疗的患者比例、显著的肿瘤坏死、PFS、OS 和安全性。研究结果显示, 6 个月的 PFS 率为 87.1%, 根据 RECIST 1.1 和 mRECIST 标准评估的 ORR 分别为 62.5% (40/64) 和 79.7% (51/64), 30 例 (46.9%) 患者在达到部分缓解后接受了根治性治疗, 包括 19 例 (29.7%) 患者接受了 R<sub>0</sub> 切除、8 例 (12.5%) 放疗、2 例 (3.1%) 射频消融和 1 例 (1.6%) 肝移植, 另外 3 例 (4.7%) 患者接受了姑息性放疗。在接受根治性肝切除术的患者中, 在 100% 的肿瘤中观察到主要病理反应 ( $\geq 70\%$ ), 其中 47.4% (9/19) 的患者实现了病理完全缓解 (pathologic complete response, pCR)。在安全性方面, 大多数 AE 为 1 级或 2 级, 包括上腹痛、低热、短期肝功能损害和血小板减少症。该研究认为, HAIC 序贯 TAE 联合 LEN 和 Tis 耐受性良好, 并发现在 uHCC 患者中显现出有前景的抗肿瘤活性, 为这些患者提供了一种潜在的新的治疗选择。

### 1.2.2 EMERALD-1 (199P)

EMERALD-1 研究<sup>[9]</sup> 是一项国际、多中心 III 期 RCT, 旨在评估 TACE 联合或不联合 Dur 和 Beva 在适合栓塞的 uHCC 患者中的疗效。研究共纳入 617 例患者, 按照 1:1:1 的比例随机分配至 TACE+Dur+Beva、TACE+Dur 或 TACE 组, 使用 up-to-7 标准评估肿瘤负荷。研究的主要观察终点为 PFS, 关键次要观察终点为至疾病进展时间 (time to progression, TTP)、AE 等。“up-to-7” 标准之内的 uHCC 患者的预后显著优于超出 “up-to-7”

标准的uHCC患者。无论基线肿瘤负荷如何,使用TACE+Dur+Beva治疗的患者,其PFS和TTP均有所改善,并且在超出“up-to-7”标准的亚组中,TACE+Dur+Beva在治疗肿瘤最大直径<10 cm和≥10 cm的患者时,观察到一致的PFS和TTP获益。安全性方面,在“up-to-7”标准之内的亚组中,TACE+Dur+Beva组与单独TACE组相比,3级或4级TRAE的发生率更高(24.4% vs. 9.1%);在超出“up-to-7”标准的亚组中,这一差异也存在(29.2% vs. 3.0%)。三个治疗组均未观察到与治疗相关的死亡。TACE+Dur+Beva的安全性在不同肿瘤负荷组中是可控的,并且与已知的各个药物的安全性概况以及基础疾病相一致。该研究认为,无论肿瘤负荷和肿瘤最大直径如何,在适合栓塞的uHCC患者中,TACE+Dur+Beva具有良好的获益,并且安全性可控。无独有偶,与EMERALD-1研究相似,LEAP-012作为一项全球多中心、双盲、III期RCT,同样取得了PFS的阳性结果。LEAP-012评估了TACE联合LEN及帕博利珠单抗(pembrolizumab, Pem)对比TACE联合安慰剂治疗中期HCC患者的疗效<sup>[10]</sup>。该研究共纳入480例患者,按照1:1的比例随机分配至两组。研究主要观察终点是由盲态独立中心评审(blinded independent central review, BICR)根据RECIST 1.1标准评估的PFS和OS。在286个事件中,LEN联合Pem组的PFS显著优于安慰剂组( $HR=0.66$ , 95%  $CI=0.51\sim 0.84$ ;  $P=0.0002$ ; 显著性阈值,  $P=0.025$ );中位PFS分别为14.6个月(95%  $CI=12.6\sim 16.7$ )和10.0个月(95%  $CI=8.1\sim 12.2$ )。在151个事件中(占47.5%),OS数据尚不成熟,未达到显著性阈值( $HR=0.80$ , 95%  $CI=0.57\sim 1.11$ ,  $P=0.0867$ ; 显著性阈值,  $P=0.0012$ )。安全性方面,在LEN联合Pem组中,3~5级TRAE的发生率为71.3%,而安慰剂组为31.5%;TRAE导致两种研究药物停药的比例分别为8.4%和1.2%。AE的特征与已知的LEN、Pem和TACE的安全性特征一致。

在HCC局部联合靶免治疗上仍有许多的研究报告值得关注。一项回顾性研究<sup>[11]</sup>显示,在涉及主要大血管侵犯的HCC患者中( $n=98$ ),放疗联合免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)和酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)的肿瘤控制率高于放射单一治疗,而且联合治疗并未显著增加TRAE,显示出良好的安全性和耐受性,放疗联合ICI和TKI可能是一个有前

景的治疗策略。此外,CHANCE2202回顾性分析( $n=941$ )<sup>[12]</sup>显示,与单独使用ICI和抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抗体或TKI相比,TACE联合治疗方案能够显著提高患者的中位OS和ORR,同时显示出可接受的安全性。GUIDANCE001回顾性研究( $n=802$ )<sup>[13]</sup>结果显示,与单独使用TACE( $n=459$ )相比,TACE联合ICI和TKI( $n=343$ )可显著提高uHCC患者的PFS和OS;联合治疗组的肝切除转化率也更高(36.4% vs. 23.5%)。然而,根据BCLC A/B/C进行的亚组分析显示,PFS和OS的获益只存在于B和C期患者,A期患者并未能从三联治疗中显著获益。

以上研究显示,局部联合靶免治疗方案在uHCC中具有良好的治疗效果。EMERALD-1和LEAP-012研究作为证实TACE联合靶免治疗在中晚期HCC中获得阳性结果的大型III期RCT,开启了中晚期HCC治疗新篇章,为临床治疗提供了重要的循证医学证据。然而,EMERALD-1研究的OS尚未公布,LEAP-012研究的OS尚未成熟,这两项研究的后续数据值得期待。真实世界研究中,GUIDANCE001研究提示TACE联合靶免的三联疗法并未在BCLC A期uHCC患者中取得显著获益,早期uHCC患者的转化治疗方案尚需进一步的探索。其他局部(如放疗)联合靶免治疗在uHCC中的应用,亦需要更多的大样本RCT进一步探索。

### 1.3 HCC后线治疗

**1.3.1 KCSG HB23-04 (LBA1)** KCSG HB23-04是一项单臂、前瞻、多中心的II期临床试验<sup>[14]</sup>,纳入Ate联合Beva作为一线方案治疗uHCC且出现肿瘤进展的病例,旨在评估LEN作为二线方案的疗效和安全性。该研究纳入50例患者,中位年龄为66岁(范围32~86岁),其中84.0%的患者为男性,72%合并病毒性肝炎感染,主要观察终点是PFS,次要观察终点包括OS、ORR和AE,中位随访时间为6.5个月。研究结果显示,接受LEN治疗的患者中,中位PFS为5.4个月(95%  $CI=5.3\sim 5.6$ 个月),达到预设目标(4.5个月);中位OS为8.6个月;根据RECIST 1.1标准评估的ORR为12%。≥3级AE发生率为46%,最常见的AE为高血压(8%)、食欲减退(6%)、蛋白尿(6%)和天门冬氨酸氨基转氨酶(AST)升高(6%),研究没有发现新的安全信号,未出现与治疗有关的死亡病例。该研究显示,LEN作为一种二线系统治疗方案,是值得考虑

的。由于OS数据尚不成熟，因此需要进一步随访分析。

**1.3.2 初始ICI治疗后出现耐药或严重免疫相关不良事件 (immune-related adverse event, irAE) 停药后免疫再挑战** ICI在治疗HCC时出现原发性或继发性耐药与严重的irAE导致停药或更换药物等情况并不少见。对于因耐药或出现irAE而停用或更换ICI的患者，是否可以再次使用ICI存在争议。一项回顾性研究<sup>[15]</sup>探讨了在初始ICI治疗后出现ICI耐药或严重irAE的晚期HCC患者中重新开始ICI治疗的疗效和安全性。研究共纳入了54例患者，将首次接受ICI治疗的患者分配至ICI-1队列，接受ICI再挑战治疗的患者分配至ICI-2队列。主要分析了两组ICI治疗的PFS、ORR、最佳总体疗效 (best overall response, BOR) 和irAE。研究结果显示，ICI-1队列的中位PFS为5.0个月 (95% CI=4.3~7.0)，ICI-2队列的中位PFS为3.8个月 (95% CI=3.5~7.0)。ICI-1和ICI-2队列的ORR分别为24.0%和18.5%。有4例患者在ICI-1和ICI-2队列中均达到ORR；ICI-2队列中达到ORR的患者 ( $n=10$ ) 中有2例 (20.0%) 在ICI-1治疗期间出现疾病进展。安全性数据显示，ICI-1队列中的4例患者 (7.4%) 和ICI-2队列中的5例患者 (9.3%) 出现了3级irAE。该研究提示，由于耐药或严重irAE导致的晚期HCC患者的ICI再挑战治疗仍能使部分患者获益，并且未观察到新的安全性信号。

KCSG HB23-04研究填补了Ate联合Beva治疗uHCC失败后前瞻性二线试验数据的空白，为临床实践提供了重要的参考依据。LEN可以作为uHCC患者一线ICI治疗失败后的备选方案。然而，未来需要大样本、随访长的RCT进一步验证研究结果并优化治疗策略。此外，对于初始ICI治疗后出现耐药或irAE的晚期HCC患者，更换ICI或停药一段时间后继续使用仍然可以使部分患者获益。但更换哪种药物、停药多久后再次使用、具有哪些疾病特征的患者能够获得更佳的临床获益、安全性方面如何管理等问题仍需进一步的探索。

#### 1.4 HCC新辅助治疗

HCC的新辅助治疗是近期研究的热点之一，其目的在于通过术前治疗缩小肿瘤体积和/或降低术后复发风险，进而提高患者的远期OS率和生活质量。NeoLEAP-HCC研究<sup>[16]</sup>是一项单臂、多中心、II期研究，旨在评估围手术期Pem联合LEN治疗可

切除HCC患者的疗效和安全性。接受新辅助治疗后进行切除手术，术后继续接受Pem和LEN治疗最长12个月。主要观察终点是主要病理缓解 (major pathological remission, MPR)，次要观察终点包括PCR、ORR、无病生存 (disease-free interval, DFS)、OS和安全性。研究共纳入43例患者，40例患者完成了新辅助疗法并接受了R<sub>0</sub>切除 (肿瘤被完全切除，且在显微镜下观察时切缘也是阴性的)。中位随访时间为11.9个月时，37例病理确认的HCC患者中有12例 (32.4%) 出现了术后复发。中位DFS未达到，1年DFS率为60.0%。达到MPR的患者与未达到MPR的患者相比，DFS有数值上的改善 (未达到 *vs.* 11.6个月,  $P=0.13$ )。围手术期的安全性评估未观察到意外的安全信号。该研究认为，该结果支持对HCC患者进行围手术期免疫治疗的进一步研究。另一项来自日本的前瞻性研究<sup>[17]</sup>纳入48例晚期HCC患者，术前均接受LEN新辅助治疗，手术切除率为68.8%，手术治疗组的3年OS率为66.5%，未进行手术治疗组的3年OS率为14.4%，提示对于肿瘤学上或技术上不可切除的HCC患者，术前LEN治疗后进行手术切除是安全可行的。该项研究样本量较小，近1/3的患者因新辅助LEN治疗错失了肝切除术机会。一项大样本回顾性研究 ( $n=802$ )<sup>[18]</sup>则显示，对于可手术切除的中、晚期HCC，新辅助治疗并未显著提高患者的OS率。

近年来有多项小样本前瞻性临床研究探索了ICI或TKI等新辅助治疗的价值，但结论差异较大，与真实世界的数据有较大出入。2023年美国肝病联合会的HCC指南<sup>[19]</sup>并不推荐HCC新辅助治疗，除非是参加临床试验。

#### 1.5 HCC术后辅助治疗

HCC患者在接受根治性治疗后，复发率较高，尤其是对于具有高危复发风险因素的患者<sup>[20]</sup>。近年有多个研究提示辅助ICI治疗显著提升了HCC患者的无复发生存 (recurrence free survival, RFS) 和OS<sup>[21]</sup>，但辅助ICI的最佳时长仍在探索中。一项前瞻性研究<sup>[22]</sup>对辅助ICI不同持续治疗时间的疗效进行了探讨。该研究共纳入1271例患者，其中1032例 (81.2%) 接受了主动监测，239例 (18.8%) 接受了辅助ICI治疗，发现辅助ICI治疗组的中位RFS显著优于主动监测组 (22.6个月 *vs.* 19.1个月,  $HR=0.72$ , 95% CI=0.54~0.94,  $P=0.010$ )。

此外,接受辅助ICI持续治疗时间超过6个月的患者的RFS( $HR=0.66$ ,  $95\% CI=0.42\sim 1.04$ ,  $P=0.071$ )和OS( $HR=0.59$ ,  $95\% CI=0.30\sim 1.17$ ,  $P=0.128$ )均略高于接受辅助ICI持续治疗时间不足6个月的患者。该研究提示辅助ICI治疗可显著改善合并高危复发因素的HCC患者术后的预后,持续6个月的辅助ICI治疗可能并不足够。

另一项前瞻性研究( $n=82$ )<sup>[23]</sup>报道了辅助Tis单药或联合TKI治疗应用于合并高危复发因素的HCC根治性切除术后的疗效。在16.6个月的中位随访中,中位RFS为26.6个月,6个月、12个月和24个月的RFS分别为86%、70%和49%。在安全性方面,大多数AE为1/2级,包括血小板减少、AST升高和甲状腺功能减退。1例患者的3级AE为皮疹。该研究显示,Tis单药或联合TKI展示出了提高RFS的潜力,并具有良好的安全性和耐受性。还有一项前瞻性研究( $n=50$ )<sup>[24]</sup>也显示,辅助TACE联合Tis在合并高危复发因素的HCC患者中具有良好的疗效。

我国《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》<sup>[25]</sup>推荐合并高危复发因素的HCC患者根治性术后辅助1~2次TACE治疗。值得注意的是,本次大会公布的一项大样本回顾性临床研究<sup>[26]</sup>( $n=1\ 390$ )显示,根据目前指南定义的根治性切除标准,竟有高达27.3%的患者在TACE造影过程中发现肝内存在肿瘤染色影,尤其是术后病理提示合并微小血管侵犯的病例。当排除这些存在肿瘤染色影的患者之后发现,接受术后辅助TACE治疗的患者与接受主动监测的患者有相似的RFS和OS。该研究提示,辅助性TACE并不能改善合并高危复发因素的HCC患者术后的RFS和OS,但术后经肝动脉造影可发现近1/3的根治性手术可能合并肝内残留病灶。

对于HCC术后辅助治疗,东、西方HCC指南推荐的方案差异很大。本次大会展示的几项辅助治疗方案提示,术后辅助ICI可能可降低HCC术后复发率进而提高远期OS,但仍需更多研究进行探索,尤其是最佳获益人群、最佳组合方案、最佳持续治疗时间等临床问题;而对于辅助TACE,可能更多是起到筛查肝内残留病灶的作用,即诊断的价值,而不是预防复发的价值。

## 2 BTC领域的治疗进展

### 2.1 BTC一线治疗[TOURMALINE研究(1330)]

TOPAZ-1研究( $n=685$ )<sup>[27]</sup>作为BTC治疗领域的一个重要里程碑,证明了Dur联合化疗在一线治疗BTC患者中的疗效和安全性。TOURMALINE研究<sup>[28]</sup>纳入了TOPAZ-1研究中排除的患者,进一步验证了Dur联合化疗在更广泛的患者群体中的疗效和安全性。TOURMALINE研究是一项国际多中心的III期单臂研究,旨在评估Dur联合以吉西他滨(gemcitabine, GEM)为基础的化疗方案作为晚期BTC患者一线治疗的疗效和安全性。该研究在本次大会上报道了Dur联合以GEM为基础的化疗方案在晚期BTC患者一线治疗上的安全性数据,并且评估了减少Dur输注时间的安全性。研究共纳入62例接受了至少2个周期Dur治疗的晚期BTC患者,亚洲人占90%以上,中位年龄为66岁,其中23%的患者合并有局部晚期疾病(肿瘤已经形成周围组织浸润或淋巴结有转移,但尚未发生远处转移),61%的患者合并有转移性疾病(癌细胞在远离其起源器官的其他器官中生长),16%的患者两者皆有,根据美国东部肿瘤协作组体能状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS)的评估,评分为2分的患者占24%。研究结果显示,在研究纳入的患者中,出现AE与严重AE的比例分别为98%和29%。其中,TRAE与严重AE的比例分别为87%和6%,导致患者Dur治疗延迟与停药的AE比例分别为26%和2%,发生irAE的患者比例为29%,没有观察到与导致死亡的AE。该研究认为,在晚期BTC患者使用Dur联合以GEM为基础的化疗时,Dur的输注时间在30 min与60 min之间的输注相关AE发生率没有差异。Dur联合其他化疗方案未观察到除了TOPAZ-1方案以外的新的安全信号。

此外, TOPAZ-1研究<sup>[29]</sup>的3年OS、安全性和扩展长期生存者(extended long-term survivor, eLTS)的数据分析提示,与安慰剂联合化疗组相比,Dur联合化疗组能够显著改善晚期BTC患者的OS。在KEYNOTE-966研究( $n=1\ 069$ )<sup>[30]</sup>的3年随访结果中,与安慰剂组相比,Pem组持续显示出显著的OS改善。并且KEYNOTE-966研究的另一项数据显示,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染状态并不影响Pem组的疗效和安全性结果,提示

无论患者的HBV感染状态如何，Pem联合化疗作为晚期BTC的一线治疗都可能带来临床获益<sup>[31]</sup>。

上述研究都展现出了免疫联合化疗在一线治疗BTC患者上取得了显著的临床获益，进一步表明了免疫联合化疗在BTC领域作为一线治疗的重要地位。TOPAZ-1研究作为首个免疫联合化疗在一线治疗BTC患者上获得阳性结果的III期RCT，为免疫联合化疗作为BTC患者的一线治疗提供了高级别循证证据。TOURMALINE研究通过与其作对比，纳入了疾病状态更差的患者，进一步探讨了免疫联合化疗方案的适用范围，使更多BTC患者有机会获得免疫治疗带来的生存获益。并且经过评估后，Dur输注时间缩短并没有增加输液相关AE的发生率，提示Dur的输注时间可以安全地缩短，这对于提高患者的治疗便利性和减轻医疗资源负担具有重要意义。尽管免疫联合化疗展现出了显著的临床获益，但是患者的整体生存期仍然不如人意，新的治疗方法仍需探索。

## 2.2 DESTINY-BTC01 研究 (261TiP) 和 胆囊癌 (gallbladder cancer, GBC) 辅助放疗对比辅助化疗 (262TiP)

DESTINY-BTC01<sup>[32]</sup>是一项开放标签、多中心、III期RCT，该研究的目的是评估曲妥珠单抗德鲁替康 (trastuzumab deruxtecan, T-DXd) 联合 rilvegostomig 对比标准治疗 (Standard of care, SOC) 作为人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 表达的局部晚期或转移性 BTC 患者一线治疗的疗效和安全性。T-DXd 是一种靶向 HER2 的单克隆抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC)，其利用抗体部分特异性识别并结合 HER2 阳性肿瘤细胞，通过内吞作用将细胞毒性药物 DXd 递送至肿瘤细胞内部，导致肿瘤细胞 DNA 损伤和细胞凋亡，同时利用旁观者效应杀伤周围肿瘤细胞<sup>[33]</sup>。rilvegostomig 是一种双特异性、人源化免疫球蛋白 G1 抗体，它针对的是程序性死亡受体 1 (programmed cell death 1, PD-1)、T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白 (T-cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitor motif domains, TIGIT) 这两个靶点，PD-1 和 TIGIT 是两种免疫检查点蛋白，它们在调节 T 细胞活性和抗肿瘤免疫反应中起着重要作用，而 rilvegostomig 通过同时靶向这两个蛋白，增强抗肿瘤 T 细胞的活性，从而提高治疗效果<sup>[34]</sup>。研究计划

将患者分为 T-DXd 联合 rilvegostomig、T-DXd 单药以及 SOC (免疫药为 Dur) 三组。主要观察终点是在 HER2 免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 3+ 的患者中，T-DXd+rilvegostomig 治疗与 SOC 的 OS，并相互比较。关键次要观察终点为在 HER2 IHC 3+/2+ 人群中，T-DXd+rilvegostomig 治疗、T-DXd 单药治疗与 SOC 的 OS，并相互比较。其他次要观察终点包括在 HER2 IHC 3+ 和 HER2 IHC 3+/2+ 人群中，T-DXd+rilvegostomig/T-DXd 治疗与 SOC 的 DOR、PFS 以及根据 RECIST 1.1 标准评估的 ORR，并相互比较。DESTINY-BTC01 研究将为 HER2 表达的 BTC 患者提供更多的治疗选择，改善这些患者的预后。

GBC 是胆道系统中最常见的恶性肿瘤，由于局部复发和远处转移的高发生率，其 5 年 OS 率较差 GBC 患者即使在行根治性切除术后，局部复发率仍然较高，特别是 T3~T4 分期 (T3: 肿瘤突破浆膜层，和/或直接侵及肝脏，和/或侵及肝外一个相邻的器官或组织结构。T4: 肿瘤侵及门静脉主干、肝动脉或 2 个以上的肝外脏器或组织结构) 或淋巴结转移的患者。一项 RCT 预计纳入 120 例术后局部复发风险较高的患者选择辅助放疗联合化疗 ( $n=60$ ) 或单纯化疗 ( $n=60$ )，旨在比较辅助放疗联合化疗与单纯化疗治疗 GBC 患者的安全性与疗效<sup>[35]</sup>，目前试验仍在进行中。通过比较辅助放疗与辅助化疗的效果，可以为临床医生提供更多的证据来制定个体化的治疗计划。

## 2.3 BTC 二线治疗

### 2.3.1 HERIZON-BTC-01 研究 (134O)

HERIZON-BTC-01<sup>[36]</sup>是一项开放标签、IIb 期研究，旨在评估 zanidatamab 在既往接受过治疗的 HER2 阳性 BTC 患者中的疗效和安全性。zanidatamab 是一种针对 HER2 的双特异性抗体，能够同时结合 HER2 的 2 个非重叠表位，从而针对表达 HER2 的肿瘤产生双重 HER2 信号阻断、增强结合和从细胞表面清除 HER2 蛋白等疗效<sup>[37]</sup>。该研究在本次大会报道了来自亚洲亚组 (中国和韩国) 的队列 1 (HER2 扩增, IHC 2+/3+) 的更新分析和 OS 数据。研究共纳入了 50 例患者，主要观察终点是确认的 ORR，次要观察终点包括 DOR、PFS、OS 以及 AE。研究结果显示，截至 2023 年 7 月 28 日，有 4 例患者 (8%) 仍在接受治疗，中位随访时间为 20.8 个月 (范围 16.5~31.9 个月)。确认的 ORR 率为 42% (95% CI=8~57)，中位 DOR 为 11.2 个月 (95% CI=3.9~不可估

计),中位PFS为5.5个月(95% CI=3.3~7.2),中位OS为13.4个月(95% CI=9.7~18.1),1年OS率为54%(95% CI=38~67)。安全性方面,35例患者(70%)发生了至少1次TRAE,最常见的是输注相关反应(42%)和腹泻(28%),7例患者(14%)发生了至少1次3级或更高级别的TRAE,最常见的是心室射血分数降低(4%),3例患者(6%)发生了严重的TRAE,1例患者(2%)因TRAE导致治疗中断,没有观察到与死亡相关的TRAE。该研究认为,随着随访的时间延长,zanidatamab显示出具有临床意义的持久缓解,并且对于既往接受过治疗的亚洲HER2阳性的BTC患者,其带来了鼓舞人心的中位OS和可管理的安全性。

HERIZON-BTC-01研究纳入了既往接受过至少1次含有GEM的系统性治疗的患者,zanidatamab展现出了不弱于GEM的临床获益。并且作为BTC治疗中首个获批的二线HER2双特异性靶向药物,其为BTC患者提供了新的治疗选择,尤其是对于那些携带有特定基因突变的患者。随着研究的深入,未来可能会研发出更多的靶向治疗药物,为BTC患者提供更多的治疗选择。

**2.3.2 ProvIDHe 研究 [138 (mini Oral, MO)]**  
ClarIDHy研究( $n=185$ )<sup>[38]</sup>是一项全球性、多中心、双盲的III期RCT,旨在评估艾伏尼布(一种口服的异柠檬酸脱氢酶1基因的抑制剂,Ivosidenib,IVO)在既往接受过治疗的突变型异柠檬酸脱氢酶1[isocitrate dehydrogenase (nadp+) 1, IDH1]的BTC患者中的疗效和安全性。与安慰剂组相比,IVO组显著改善了PFS,并且IVO耐受性良好。这项研究提示,在晚期IDH1突变的BTC患者中,针对IDH1突变的靶向治疗具有临床获益。因此,开展了ProvIDHe研究。ProvIDHe研究<sup>[39]</sup>是一项国际性、单臂、IIIb期研究,旨在进一步巩固IVO在真实世界中治疗BTC患者的疗效和安全性数据。该研究在本次大会上呈现了截至2024年2月9日的分析结果,主要观察终点是安全性。研究共纳入了158例患者,分别来自10个不同的国家,安全性分析集纳入了131例患者进行分析。年龄<75岁(84.2%)、患有IV期疾病(89.2%),且在筛查时有肝转移(72.8%)的患者占大多数,检测发现IDH1 R132C突变的患者比例为67.9%,PIK3CA(9.9%)、FGFR2(4.6%)和BRAF<sup>V600E</sup>(3.9%)为记录到的最

常见共突变基因。晚期/转移性疾病患者既往接受过系统治疗方案的中位数为2(1~6),最常见的是GEM联合顺铂单药(39.7%)或与免疫疗法联合使用(35.1%)。这些初步结果提供了关于ProvIDHe研究中患者的基线特征和分子检测的重要信息,有助于进一步了解IDH1突变的BTC患者的治疗和分子特征。

IVO在既往接受过至少1种一线治疗的IDH1突变的BTC患者中仍能获得显著的临床获益,展示了其作为BTC二线治疗的潜力,或许能在化疗难治性的情况下作为IDH1突变的BTC患者的一种新的治疗选择。该研究目前仍在进行中,其安全性方面数据值得期待。

## 2.4 BTC辅助治疗

一项比较GEM联合卡培他滨方案(GEMCAP)与单用卡培他滨方案(CAP)治疗BTC术后疗效的回顾性研究( $n=302$ )<sup>[40]</sup>提示,GEMCAP可以显著延长BTC患者根治性切除术后的RFS,两组患者的中位RFS分别为25.2和16.6个月( $HR=0.700$ ,95% CI=0.513~0.957, $P=0.024$ )。GEMCAP组几乎在所有临床病理特征的亚组中均显示出一致的获益趋势。该研究认为,GEMCAP方案可能是BTC术后患者的一种较可靠的辅助化疗方案,值得在III期临床试验中进一步研究。但是,在CAP的基础上加用了GEM不可避免地会增加AE的发生率,未来需要更多的研究与数据验证GEMCAP方案的安全性并积累管理严重AE的经验。

## 3 胰腺癌领域的治疗进展

### 3.1 胰腺癌一线治疗

真实世界数据( $n=1607$ )显示,尽管新的治疗方法层出不穷,但它们对胰腺癌患者的疗效仍然有限。在胰腺癌的治疗中,转向二线治疗的困难和缺乏靶向治疗的选择会成为阻碍其预后改善的主要原因<sup>[41]</sup>。总体而言,无论是GEM联合白蛋白紫杉醇一线治疗,抑或是改良FOLFIRINOX作为胰腺癌二线治疗,临床获益都十分有限,晚期胰腺癌的治疗仍需积极研究与探索,以期改善患者的预后。

### 3.2 胰腺癌二线治疗[IBI343研究(132MO)]

Claudin18.2是一种在胰腺和其他实体瘤中广泛表达的肿瘤相关抗原,是近年来肿瘤治疗领域研



究的潜力靶点。IBI343是一种由抗 Claudin18.2 单克隆抗体和拓扑异构酶I抑制剂组成的ADC，它能够结合表达 Claudin18.2 的肿瘤细胞，导致ADC内化和药物释放，进而引发DNA损伤并最终导致肿瘤细胞凋亡，在 Claudin18.2 阳性的胰腺癌患者中显示出了良好的安全性和令人鼓舞的疗效<sup>[42]</sup>。IBI343研究在本次大会上报告了IBI343在治疗SOC失败或不耐受的晚期胰腺癌患者的更新结果，截至2024年7月6日，研究共纳入43例来自中国和澳大利亚的患者，中位年龄60岁，其中55.8%患者为男性，既往接受过至少二线治疗的患者比例为53.5%、接受过伊立替康治疗的患者比例为46.5%、接受过免疫治疗的患者比例为22.0%。研究观察终点包括安全性、研究者评估的ORR、DCR、DOR、根据RECIST 1.1标准评估的PFS和OS<sup>[43]</sup>。研究结果显示，42例患者（97.7%）出现了治疗突发性不良事件（treatment emergent adverse event, TEAE），其中19例患者（44.2%）出现了3级或以上的TEAE。最常见的TEAE包括贫血（48.8%，14.0%≥3级）、中性粒细胞计数下降（48.8%，11.6%≥3级）、恶心（46.5%）、白细胞计数下降（44.2%，9.3%≥3级）、食欲下降（44.2%，4.7%≥3级）和低白蛋白血症（37.2%），除了2例患者（4.7%）出现肠梗阻外，未观察到其他3级或以上的胃肠道毒性，3例患者（7.0%）因TEAE停止治疗，没有观察到与TEAE相关的死亡。IBI343在胰腺癌患者中的安全性特征与之前的报告一致，未观察到新的安全信号。在41例可评估疗效的患者，其中包括3例待确认的患者中，ORR率为24.4%（95% CI=12.4~40.3），DCR率为80.5%（95% CI=5.1~91.2）。在7例确认部分缓解（partial response, PR）的患者中，DOR为7.7个月（95% CI=0~NC），其中2例（28.6%）患者出现了TEAE。在所有患者中，PFS为5.3个月（95% CI=0.8~10.5），中位随访时间为5.4个月。该研究认为，IBI343作为一种靶向 Claudin18.2 的ADC，在 Claudin18.2 阳性的胰腺癌患者中展现出了良好的耐受性和安全性，同时疗效也相当振奋人心。随着临床试验的继续进行和更多数据的积累，IBI343的疗效和安全性将得到进一步验证。

IBI343作为在 Claudin18.2 阳性的晚期胰腺癌患者的治疗中表现出良好疗效和安全性的ADC药物，有望为胰腺癌治疗带来新的探索方向与希望。值得注意的是，在纳入的患者中，53.5%的患者既往

接受过至少二线治疗；46.5%的患者既往使用过伊立替康；22.0%的患者既往接受过免疫治疗，这些患者可能对IBI343的响应和耐受性与其他患者存在差异。

一项前瞻性研究（ $n=168$ ）<sup>[44]</sup>提示，以脂质体伊立替康为基础的治疗方案在中国患者中显示出显著的疗效和可管理的安全性。另一项回顾性研究（ $n=26$ ）<sup>[45]</sup>显示，研究纳入了以GEM为基础的化疗作为一线方案治疗胰腺癌且出现肿瘤转移的病例，旨在评估NALIRIFOX方案作为二线方案的疗效和安全性。与GEM联合脂质体伊立替康的治疗方案相比，NALIRIFOX能够改善患者的OS和PFS。尽管研究显示NALIRIFOX作为二线治疗方案较GEM联合脂质体伊立替康的治疗方案的临床获益更为显著，但NALIRIFOX在作为继二线治疗脂质体伊立替康疗效不理想后的三线治疗方案，并未取得理想的临床获益。

上述的研究显示NALIRIFOX在后续治疗中具有一定的疗效，但仍需更大规模、多中心的前瞻性研究来验证其长期疗效、生存获益及安全性。脂质体伊立替康和NALIRIFOX方案的成功应用强调了个体化治疗方案的重要性。相同患者可能对不同治疗方案的反应不同，因此，治疗方案的选择应基于患者的疾病特征、基因型、耐受性和经济基础。

#### 4 胆胰领域肿瘤标志物

肿瘤标志物是一类能够反映肿瘤存在和生长的物质，它们可以是肿瘤细胞或基因表达而合成分泌的，也可以是机体对肿瘤反应而异常产生和升高的物质。它们不仅可以预测肿瘤的预后，还可以用来当作灯塔，指引治疗的方向。

在肝内胆管癌（intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC）方面，通过对ICC样本（ $n=6$ ）的空间转录组进行分析的回顾性研究<sup>[46]</sup>发现，CXCL5和SLC6A14可能是微血管侵犯的潜在生物标志物，并在肿瘤侵袭区域显示出高表达。该研究发现CXCL5和SLC6A14为微血管侵犯的关键生物标志物，强调了它们在肿瘤增殖、免疫抵抗和不良临床结果中的作用。这些发现为微血管侵犯的空间组织提供了宝贵的见解，并为ICC的进展提供了潜在的治疗靶点。另一项回顾性研究（ $n=182$ ）<sup>[47]</sup>显示，Claudin18.2

的过表达与ICC不良的临床预后和病理特征相关。这提示, Claudin18.2可以作为这种癌症类型的潜在生物标志物。一项前瞻性研究( $n=113$ )<sup>[48]</sup>显示,在亚洲地区, FGFR2融合的阳性率略低,并且与之前的报道一致,它在较年轻的ICC患者中更为常见。虽然FGFR2融合或重排在亚洲BTC患者中不是非常普遍,但在某些地区和特定类型的BTC中,其阳性率可能更高,尤其是在年轻患者中。这些数据对于BTC的精准治疗和新药开发具有重要的临床意义。

顺铂和GEM联合Dur成为未经治疗的转移性或不可切除BTC患者的新的一线SOC,一项回顾性研究<sup>[49]</sup>( $n=319$ )旨在确定BTC患者接受顺铂、GEM和Dur(CGD)治疗的新预后指标,不同风险组的PFS和OS存在显著差异。CGD指数(该团队之前开发的ICC预后模型,该指数结合了5个基线阳性变量,并赋予1~5分的权重:转移性疾病1分,癌胚抗原水平增加2分,白蛋白水平降低3分, $\gamma$ -谷氨酰转移酶水平增加4分,中性粒细胞与淋巴细胞比值 $\geq 3$ 为5分。患者被分为三个风险组:低风险组0~5分、中等风险组6~10分和高风险组11~15分)能够接受CGD一线治疗的BTC患者进行风险分层。该研究认为,CGD指数是一个方便的工具,能够接受CGD一线治疗的BTC患者进行分层,但是需要进一步的前瞻性研究来测试和验证这个指数。

胰腺癌仍然是全球癌症死亡的主要原因之一。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)可改善胰腺癌患者的生存结局,但对于可切除或交界可切除(在影像学检查中显示肿瘤与邻近血管有一定程度的接触或侵犯,但仍有潜在可切除性)的胰腺癌,成功转为手术治疗的仍不令人满意。一项前瞻性研究( $n=19$ )<sup>[50]</sup>基于患者源性类器官(Patient-derived organoids, PDO)的“H”到“H”精度的NAC可以有效提高胰腺癌患者的可切除率,具有良好的耐受性,这可能是改善患者预后的一种新的NAC模式。另一项回顾性研究( $n=1\ 234$ )<sup>[51]</sup>尝试使用循环肿瘤DNA作为早期胰腺癌治疗反应的预测生物标志物,然而在合并研究中发现,循环肿瘤DNA和其他方法在临床成功、技术成功或病死率方面没有显著差异。强调了进一步的研究来验证和优化临床实践中的诊断方法的必要性。

总体而言,胆胰肿瘤标志物的研究为相关领域的临床实践提供了新的思路 and 方向。未来需进一步深入研究这些标志物的机制和应用,探索其在不同治疗策略中的作用,以期为患者带来更好的治疗效果和预后改善。

## 5 总结

肝胆胰肿瘤的治疗是肿瘤学领域长期以来的难点与热点,其发病机制复杂,患者病死率居高不下。相比其他肿瘤,肝胆胰恶性肿瘤的患者中长期OS率较低,本次大会为肝胆胰肿瘤领域带来了多项新成果,为临床上肝胆胰肿瘤的治疗提供了新的思路和方法。在HCC治疗领域,NIVO与IPI的联合应用,还有STRIDE方案,取得了良好的成效,为晚期HCC患者带来了新的希望,尤其是在亚洲人群当中。但是目前在临床上,双免治疗价格昂贵,且未获得我国医保报销,靶免联合治疗依然是首选,但CheckMate 9DW和HIMALAYA研究的长生存数据仍然有望推动双免治疗在晚期HCC临床上的进一步应用。此外,HCC的介入与靶免联合治疗也卓有成效,在疾病控制的基础上,有望为uHCC患者创造手术机会,但是对于患者长期OS的影响仍需继续探索。而在HCC新辅助与术后辅助治疗当中,治疗的时间、最佳治疗人群、最佳方案仍需通过大样本的前瞻性研究继续探索。在胰腺癌研究领域,抗Claudin18.2抗体药物偶联物的应用为晚期胰腺癌患者带来了新的希望。虽然目前胰腺癌患者的远期预后十分不理想,但是未来通过对诸如Claudin18.2靶点更加成熟的研究,或将出现新的高效药物,从而显著提升胰腺癌患者的治疗效果和生活质量。在BTC领域同样有诸多联合方案的探索,如Tis联合多纳非尼和GEMOX、肝动脉灌注化疗联合多纳非尼和信达单抗等方案,均展现出了广阔的抗肿瘤治疗前景。未来,通过进一步优化联合治疗方案,提高药物间的协同作用,有望实现对BTC的更好控制。

综上所述,这些研究成果丰富了肝胆胰肿瘤的治疗方案,为患者带来了新的希望,但远未被临床满足。HCC的治疗方案虽然众多,但是疾病异质性过大,仍需通过大样本研究进行最佳方案与人群的筛选,从而提高个体化与精准治疗;胰腺癌与BTC患者短期生存率仍然较低,新药物的

临床研究结果与新靶点的应用十分令人期待。

作者贡献声明：钟鉴宏负责课题设计、论文写作、修改与审核；黄志浩、王进明、林雷珀、邱国高、刘志栋、李治成参与数据总结与论文写作。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] 王进明, 李耀杰, 邱国高, 等. ESMO 2024 年会: 肝细胞癌治疗新突破与未来趋势[J]. 中国癌症防治杂志, 2024, 16(6): 741-746. doi:10.3969/j.issn.1674-5671.2024.06.16.  
Wang JM, Li YJ, Qiu GG, et al. ESMO 2024: new breakthroughs and future trends in hepatocellular carcinoma treatment[J]. Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment, 2024, 16(6): 741-746. doi:10.3969/j.issn.1674-5671.2024.06.16.
- [2] Yau T, Galle PR, Decaens T, et al. 126O Nivolumab(NIVO)plus ipilimumab(IPI)vs lenvatinib(LEN)or sorafenib(SOR)as first-line (1L)treatment for unresectable hepatocellular carcinoma(uHCC): CheckMate 9DW Asian subgroup analysis[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4):S1450-S1451. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.150.
- [3] Kudo M, Rimassa L, Chan SL, et al. 127O Five-year overall survival (OS) and OS by baseline liver function from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab (T) plus durvalumab (D) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) [J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4):S1451-S1452. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.151.
- [4] Yamashita T, Ueshima K, Tsuchiya K, et al. 208P Final analysis of the REPLACEMENT study: a phase II study of atezolizumab plus bevacizumab (atezo+bev) for patients (pts) with Transcatheter arterial chemoembolization (TACE)-unsuitable intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC) beyond the up-to-seven criteria[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4): S1483-S1484. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.228.
- [5] Hwang SY. 243P Tumor response at the time of discontinuation of atezolizumab plus bevacizumab (Ate+Beva) predict progression free survival of patients who stop Ate+Beva therapy[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4):S1495. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.263.
- [6] Chen X, Piao M, Zhou Z, et al. 236P Characteristics and prognosis of primary and acquired resistance to immune checkpoint inhibitors combination treatment in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4): S1493. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.256.
- [7] Vitiello F, Tada T, Shimose S, et al. 210P Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib for BCLC-B stage of patients with hepatocellular carcinoma: A large real-life worldwide population[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4): S1484. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.230.
- [8] Zhong JH, Deng Z, Qi LN, et al. 209P Hepatic arterial infusion chemotherapy sequential transarterial embolization combined with lenvatinib and tislelizumab in patients with high-risk unresectable hepatocellular carcinoma: A phase II trial[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4):S1484. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.229.
- [9] Kudo M, Lencioni R, Erinjeri J, et al. 199P Impact of baseline tumour burden on outcomes in EMERALD-1: A phase III study of durvalumab (D) ± bevacizumab (B) with transarterial chemoembolisation (TACE) in embolisation-eligible unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) [J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4): S1480. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.220.
- [10] Llovet J, Finn RS, Ren Z, et al. LBA3 Transarterial chemoembolization (TACE) with or without lenvatinib (len) + pembrolizumab (pembro) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): Phase III LEAP-012 study[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S2):S1229. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2277.
- [11] Tang QQ, Deng ZJ, Ma L, et al. 237P Radiotherapy with or without Immune checkpoint inhibitors and tyrosine kinase inhibitors in hepatocellular carcinoma with severe macrovascular invasion: A retrospective cohort study[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4):S1493. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.257.
- [12] Chen JJ, Jin ZC, Zhong BY, et al. 205P Transarterial chemoembolization with immune checkpoint inhibitors and anti-VEGF antibody/tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (CHANCE2202): A target trial emulation study[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4):S1482. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.225.
- [13] Yang DL, Zeng FJ, Nong JL, et al. 211P Multi-center, retrospective GUIDANCE001 trial comparing TACE with or without tyrosine kinase and immune checkpoint inhibitors as conversion therapy to treat unresectable hepatocellular carcinoma: Survival benefit in intermediate or advanced, but not early, stages[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4):S1485. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.231.
- [14] Yoo C, Kim HD, Chon HJ, et al. LBA1 Multicenter phase II trial of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma after progression on first-line atezolizumab plus bevacizumab (KCSG HB23-04) [J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4): S1450. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.149.
- [15] Chen JK, Su JY, Peng NF, et al. 226P Immune checkpoint inhibitor rechallenge in advanced hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4): S1490. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.246.
- [16] Wang K, Yang N, Xue H, et al. 201P Perioperative pembrolizumab and lenvatinib for resectable hepatocellular carcinoma: Updated

- efficacy and safety results from the phase II NeoLEAP-HCC study[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(S4): S1481. doi: [10.1016/j.annonc.2024.10.222](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.222).
- [17] Ichida A, Arita J, Tada M, et al. 216P Long-term outcomes of a multicenter phase II trial evaluating the efficacy of preoperative lenvatinib therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(S4): S1487. doi: [10.1016/j.annonc.2024.10.236](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.236).
- [18] Zhong JH, Yang D, Peng N, et al. 224P neoadjuvant therapy versus initial hepatectomy for resectable intermediate or advanced hepatocellular carcinoma(GUIDANCE002): A multicenter, retrospective cohort study[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(S4):S1489. doi: [10.1016/j.annonc.2024.10.244](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.244).
- [19] Singal AG, Llovet JM, Yarrow M, et al. AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2023, 78(6): 1922-1965. doi: [10.1097/HEP.0000000000000466](https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000466).
- [20] Zhong JH, Xing BC, Zhang WG, et al. Repeat hepatic resection versus radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: retrospective multicentre study[J]. *Br J Surg*, 2021, 109(1):71-78. doi:[10.1093/bjs/zxab340](https://doi.org/10.1093/bjs/zxab340).
- [21] Li L, Wu PS, Liang XM, et al. Adjuvant immune checkpoint inhibitors associated with higher recurrence-free survival in postoperative hepatocellular carcinoma (PREVENT): a prospective, multicentric cohort study[J]. *J Gastroenterol*, 2023, 58(10):1043-1054. doi:[10.1007/s00535-023-02018-2](https://doi.org/10.1007/s00535-023-02018-2).
- [22] Su JY, Liu S, Xu XL, et al. 213P Duration of adjuvant immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma with high-risk recurrence factors: A prospective, multicentric cohort study[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(S4): S1485-S1486. doi: [10.1016/j.annonc.2024.10.233](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.233).
- [23] Peng N, Su JY, Liu S, et al. 217P The efficacy and safety of tislelizumab as adjuvant therapy in hepatocellular carcinoma with high-risk of recurrence after radical resection[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(S4):S1487. doi:[10.1016/j.annonc.2024.10.237](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.237).
- [24] Ma T, Wen L, Zhang J, et al. 239P Adjuvant TACE combined with tislelizumab in patients with resected hepatocellular carcinoma at high risk of recurrence: An open-label, multicenter, phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(S4): S1494. doi: [10.1016/j.annonc.2024.10.259](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.259).
- [25] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(4):475-530. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001).  
Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(4): 475-530. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001).
- [26] Li JR, Su JY, Huang DJ, et al. 225P Real adjuvant transarterial chemoembolization is not associated with good survival in most patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter retrospective study[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(S4):S1489-S1490. doi: [10.1016/j.annonc.2024.10.245](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.245).
- [27] Oh DY, Ruth He A, Qin SK, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer[J]. *NEJM Evid*, 2022, 1(8):EVIDoa2200015. doi:[10.1056/EVIDoa2200015](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015).
- [28] Oh DY, Ikeda M, He AR, et al. 133O Safety of 30 min infusion of durvalumab (D) in combination with gemcitabine (G) -based chemotherapy in first-line treatment (tx) of advanced biliary tract cancer (aBTC): TOURMALINE early results[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(S4):S1452-S1453. doi:[10.1016/j.annonc.2024.10.152](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.152).
- [29] Oh DY, He AR, Qin S, et al. 135P Three-year survival, safety and extended long-term survivor (eLTS) analysis from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) plus chemotherapy in advanced biliary tract cancer (aBTC)[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(S4):S1457-S1458. doi:[10.1016/j.annonc.2024.10.160](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.160).
- [30] Ueno M, Finn RS, Yoo C, et al. 139P KEYNOTE-966: 3-year follow-up for pembrolizumab (pembro) + gemcitabine and cisplatin (gem/cis) vs placebo (pbo) + gem/cis for patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC)[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(S4): S1459-S1460. [10.1016/j.annonc.2024.10.163](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.163).
- [31] Yau T, Chan SL, Kelley RK, et al. 145P Efficacy and safety in the KEYNOTE-966 study of pembrolizumab (pembro) + gemcitabine and cisplatin (gem/cis) for advanced biliary tract cancer (BTC): Impact of hepatitis B virus (HBV) infection[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(S4):S1462. doi:[10.1016/j.annonc.2024.10.169](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.169).
- [32] Ikeda M, Kuang M, Oh DY, et al. 261TiP Randomized, open-label, multicenter, phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) with rilvegostomig vs standard of care (SOC) in first-line, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) -expressing, locally advanced or metastatic (LA/m) biliary tract cancer (BTC): DESTINY-BTC01[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(S4): S1501. doi: [10.1016/j.annonc.2024.10.279](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.279).
- [33] Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-Expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(1): 47-58. doi: [10.1200/JCO.23.02005](https://doi.org/10.1200/JCO.23.02005).
- [34] Rivera HF, Oh DY, Shitara K, et al. 1422P First-line rilvegostomig (rilve) + chemotherapy (CTx) in patients (pts) with HER2-negative (HER2-) locally advanced unresectable or metastatic gastric cancers: First report of GEMINI-Gastric sub study 2[J]. *Ann Oncol*,

- 2024, 35(S2):S887. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.1488.
- [35] Das DK, Barik SK, Majumdar S, et al. 262TiP Comparison of adjuvant chemoradiotherapy versus adjuvant chemotherapy in carcinoma gall bladder: A randomized controlled study[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4):S1501. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.280.
- [36] Oh DY, Sun H, Kim JW, et al. 134O Asia subgroup overall survival and long-term follow-up results of the phase IIb HERIZON-BTC-01 study: Zanidatamab in previously treated human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-amplified biliary tract cancer (BTC) [J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4): S1453. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.153.
- [37] Harding JJ, Fan J, Oh DY, et al. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(7):772-782. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00242-5.
- [38] Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(6): 796-807. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1.
- [39] Rimassa L, Bridgewater JA, Casadei-Gardini A, et al. 138MO Baseline characteristics and molecular testing of patients with IDH1-mutated cholangiocarcinoma: Initial results from the phase III b ProviDHe study[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4): S1457. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.159.
- [40] Ma J, Yang Y. 146P A retrospective study of the efficacy of gemcitabine combined with capecitabine versus capecitabine alone for biliary tract cancer after curative resection[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4):S1462-S1463. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.170.
- [41] Imaoka H, Sasaki M, Watanabe K, et al. 258P Current trends in treatment regimens and overall survival for patients with advanced pancreatic cancer in a real-world setting[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4):S1499-S1500. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.276.
- [42] Yu X, Zhang J, Tazbirkova A, et al. Safety and efficacy of IBI343 (anti-claudin18.2 antibody-drug conjugate) in patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma or biliary tract cancer: Preliminary results from a phase 1 study[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16S):3037. doi:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.3037.
- [43] Yu X, Zhang J, Liu JJ, et al. 132MO Anti-claudin18.2 (CLDN18.2) antibody-drug conjugate (ADC) IBI343 in patients (pts) with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): Updated results from a phase I study[J]. Ann Oncol, 2024; 35(S4):S1456. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.158.
- [44] Xu J, Jiang K, Lu H, et al. 259P Irinotecan liposome-based regimen in Chinese patients with advanced pancreatic cancer: A prospective, multi-center, observational real-world study[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4):S1500. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.277.
- [45] Lin HC, Tseng KY, Shih YH. 260P NALIRIFOX as subsequent therapy for metastatic pancreatic cancer after gemcitabine-based chemotherapy: A real-world experience in single center[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4):S1500. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.278.
- [46] Fan GY, Xie TJ, Dai LY, et al. 152P Spatial analyses revealed CXCL5 and SLC6A14 as the markers of microvascular invasion in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4): S1465. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.176.
- [47] Kuo YH, Ong KH, Sun DP, et al. 143P Claudin-18.2 is a poor prognostic indicator for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4):S1461. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.167.
- [48] Maruki Y, Yatabe Y, Chiharu M, et al. 149P Positivity rates of FGFR2 fusion gene or rearrangement and genetic profiling in Asian Cholangiocarcinoma [J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4): S1464. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.173.
- [49] Persano M, Fornaro L, Antonuzzo L, et al. 151P A new prognostic index for patients with advanced biliary tract cancer treated with cisplatin, gemcitabine and durvalumab[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4): S1465. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.175.
- [50] He Y, Zhu Y, Yi Y, et al. 257P "H" to "H" precision neoadjuvant chemotherapy can improve the resectable rate in pancreatic cancer[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4): S1499. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.275.
- [51] Hashim HT, Alhatemi A, Saab O. 250P evaluating the impact of liquid biopsy-derived circulating tumor DNA(ctDNA) as predictive biomarkers in early-stage pancreatic cancer therapy response[J]. Ann Oncol, 2024, 35(S4): S1497. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.270.

( 本文编辑 熊杨 )

**本文引用格式:**黄志浩,王进明,林雷珀,等. 2024年欧洲肿瘤内科学会亚洲年会(ESMO Asia Congress)肝胆胰肿瘤研究热点与前沿动态[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(1):124-136. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250032

**Cite this article as:** Huang ZH, Wang JM, Lin LP, et al. Highlights and cutting-edge advances in hepatobiliary and pancreatic cancer research at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Asia Congress 2024[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(1):124-136. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250032