

# 一项钇90联合T+A vs 钇90联合安慰剂治疗中晚期肝癌 (AHCC09) 的重磅研究启动

解婧元, 张琳, 黄鑫, 廖勇, 王小娟, 郑林霞, 赵悦, 冯晓彬

北京清华长庚医院肝胆胰中心, 北京, 中国 102218

**摘要:** 肝细胞癌作为重大全球公共卫生问题之一, 有效的治疗方案以及降低病情分期成为各国研究的方向之一。钇90树脂微球联合靶向免疫治疗方式可通过增加抗肿瘤免疫应答进一步增强有效性, 有可能使中期HCC患者的病情分期降至通过根治性切除治疗。因此AHCC09项目的主要目标就是评估SIRT-Y90继以阿替利珠单抗加贝伐珠单抗和SIRT-Y90继以安慰剂治疗局部晚期HCC患者的疗效和安全性, 希望为患者带来更多的康复机会和生存希望。

**关键词:** 肝细胞癌, Y90, 联合靶向免疫治疗

## The latest international prospective multicenter RCT trial (AHCC09) has officially launched

Jingyuan Xie, Lin Zhang, Xin Huang, Yong Liao, Xiaojuan Wang, Linxia Zheng, Yue Zhao, Xiaobin Feng

Hepato-Pancreato-Biliary Center, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, 102218, Beijing, China

**Abstract:** Hepatocellular carcinoma (HCC), as one of the major global public health issues, has prompted countries to focus on effective treatment options and reducing disease staging. The combination of Y-90 with targeted immunotherapy can potentially enhance efficacy by increasing anti-tumor immune responses, possibly allowing patients with intermediate-stage HCC to downstage the disease to enable treatment through radical resection. The primary objective of the AHCC09 project is to evaluate the efficacy and safety of SIRT-Y90 followed by atezolizumab plus bevacizumab compared to SIRT-Y90 followed by a placebo in patients with locally advanced HCC. The aim is to bring more opportunities for recovery and hope for survival to patients.

**Keywords:** Hepatocellular Carcinoma (HCC), Yttrium-90 (Y-90), targeted immunotherapy

肝癌是世界第五大最常见的癌症, 占有所有癌症的7%, 是全球癌症相关死亡的第二大常见原因。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 约占原发性肝癌的90%, 因此是个重大的全球公共卫生问题。根据年度预测, 世界卫生组织预计2030年将有1000万或更多人死于肝癌。大多数 (>80%) 病例发生在撒哈拉以南非洲和东亚, 仅中国占全球比例的55%。大多数的HCC发生在基础肝脏疾病的患者中, 主要是由于乙型肝炎病毒 (HBV) 或丙型肝炎病毒 (HCV) 感染或酒精滥用所致。全球HCC病例大多为HBV感染; 但是在西方国家和日本, HCV为HCC的主要原因。普遍接种HBV疫苗和广泛使用直接作用于HCV的抗病毒可能会改变HCC的病因学格局。然而, HCC的风险因素非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的全球发病率不断攀升,

NAFLD很快将成为西方国家肝癌的主要原因。HCC是一种高致死性疾病, 在所有的实体肿瘤中死亡率与发病率比最高。在首次发生的HCC的患者中, 高达80%的患者因症状出现较晚而患有晚期无法切除的或转移性疾病。这是一种在医学上复杂且难以治疗的疾病, 因为大多数HCC患者有基础肝硬化, 需要同时管理恶性肿瘤和肝硬化。在美国, HCC患者5年时的整体存活 (overall survival) 率为17%, 如果存在远处转移, 则OS率骤降为仅3%。在中国, HCC患者5年时的OS率为10.1%。尽管近年来全身治疗取得了诸多进展, 但肝脏肿瘤局部治疗的研究进展相对有限。

多项阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗转移性肾细胞癌和晚期非鳞状细胞非小细胞肺癌等不同癌症类型的研究数据支持阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的科学依据, 包括其促进T细胞浸润 (转运至) 肿瘤和其他免疫调节特性的可能性。在HCC中, Stein等人提供的早期数据显示, 通过独立审查会根据实体瘤疗效评价标准 (RECIST) v1.1 23例可评价患者具有显著的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 达65%; 在所有的43例接受阿替利珠单抗加贝伐珠单抗治疗的无法切除的或转移性HCC患者

----

收稿日期: 2024-11-2; 修回日期: 2024-12-17

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 冯晓彬/Xiaobin Feng, E-mail: fxba02034@btch.edu.cn



图1. 北京清华长庚医院钇90精准肿瘤介入放疗中心成立



图2. AHCC09项目启动仪式

中, 中位随访10.3个月后3-4级不良事件的发生率为35%。此外, 一项评估阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗无法切除的HCC的Ib期研究的数据显示, 根据RECIST v1.1, 68例可评价患者的ORR为34%, 3-4级不良事件的发生率为25%。在涉及501例无法切除HCC患者的III期IMbrave150研究中得出的关键数据进一步验证了这一点。该研究报告在336例接受阿替利珠单抗加贝伐珠单抗治疗的患者中, 根据RECIST 1.1版ORR为27% ( $p < 0.0001$ ), 根据HCC改良版实体瘤疗效评价标准 (mRECIST) ORR为33%。

Y-90核素微球由含有钇-90的生物相容性树脂微球组成, 直径为20至60微米。其本身是一种永久性植入物, 每个装置仅供单例患者使用。SIRT-Y90已被美国、欧盟、韩国、中国监管机构批准治疗晚期不可切除肝癌患者。Y90放射性栓塞治疗HCC患者外周血和肿瘤微环境的免疫状况的内部数据表明, 治疗后免疫活化明显, 随后耗竭。它不仅能最大程度地保护正常肝组织, 还能有效破坏肿瘤细胞。Y90微球通过肿瘤供血动脉选择性地输送放射性物质, 相较于非选择性治疗, 其精确性更高, 对正常肝组织影响小, 副作用也更少, 有助于延长患者生存期。目前在不同癌症中开展的多项放疗和免疫疗法联合治疗的临床试验中, 大多数成功的免疫疗法都依赖于T细胞。在新加坡进行的单臂II期试验中, 联合使用Y90放射栓塞和纳武利尤单抗治疗晚期HCC时, 观察到的客观缓解率为30.6%, 优于单独使用Y90及单独使用抗PD-L1抗体时观察到的结果, 分别约20%和15-23%。另一项单臂II期试验报告称, 在Y90放射栓塞后接受纳武利尤单抗治疗的HCC患者的总体缓解率为41.5%。因此Y-90放射性栓塞等放射疗法和阿替利珠单抗等免疫调节药物联合有可能促进T细胞浸润肿瘤的贝伐珠单抗给药所营造的促炎环境会产生协同作用,

在克服肿瘤免疫逃逸和改善远隔缓解方面优于任一治疗模式单药治疗。鉴于显著的ORR, Y90继以阿替利珠单抗加贝伐珠单抗联合治疗可通过增加抗肿瘤免疫应答进一步增强有效性, 有可能使中期HCC患者的病情分期降至通过根治性切除治疗。

我国董家鸿院士团队于2021年引进了Y90微球选择性内放射治疗技术, 2022年6月, 首个亚洲Y90微球选择性内放射治疗的临床共识发布, 对中国HCC、结直肠癌肝转移 (CRLM) 等肝脏肿瘤的Y90微球临床规范诊疗具有重要指导意义。因此北京清华长庚医院作为我国的领导单位参加了一项在局部晚期HCC患者中比较选择性内部放疗 (Y-90树脂微球) 继以阿替利珠单抗+贝伐珠单抗与选择性内部放疗 (SIRT-Y90) 继以安慰剂的安全性和疗效的多国家、双盲、安慰剂对照、平行随机组、II期试验。这是一项多国、II期、平行组、双盲、安慰剂对照、双组研究, 旨在评估SIRT-Y90继以阿替利珠单抗加贝伐珠单抗和SIRT-Y90继以安慰剂治疗局部晚期HCC患者的疗效和安全性。本试验计划招募30例HCC患者来参与该试验。对参与试验的患者进行为期长达22个月的随访及肿瘤疗效评估, 对收集的数据进行疗效以及安全性的评估。

近期启动了启动了一项国际多中心RCT临床研究, 目前在征集受试者。AHCC09重点面向初诊未治的HCC患者, 最终合格入组受试者将获得免费获得钇90治疗, 有些患者会随机免费接受钇90+T+A的组合治疗。

主要入组标准:

受试者必须满足一下各项标准, 才有资格参与本研究入排进一步筛选:

- 明确诊断为HCC经AASLD 2010诊断标准或组织学确诊, 局部晚期, 无肝外转移, 但肿瘤负荷显著, 或者, 肿瘤局限于肝脏, 超出最高7标准, 和/或肿瘤伴血管侵犯VP1-3和/或Vv1-2, 由研究中心研究者酌情决定;
- 年龄21岁及以上, 性别不限;
- 既往未接受过肝脏治疗;
- 既往未接收过针对HCC的全身性辅助或新辅助治疗;
- Child-Pugh A最多6分;
- 血液、肾脏和肝脏功能基本正常;
- 预期寿命至少为3个月, 无任何活性治疗。

AHCC09项目主要排除标准:

- 接收SIRT-90后4周内发生>3级严重不良反应的患者;
- 接收过>2次肝动脉定向治疗的患者;
- 在ICF签署日期前<4周内接收过肝动脉定向治疗的患者;
- 随机分配前30天接收过任何免疫疗法, 包括干扰素- $\alpha$ 、聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a、聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b、胸腺素 $\alpha$ 1等、目前正在接受免疫疗法或计划在研究期间开始免疫疗法 (例如, 根据当地指南治疗活动性慢乙肝或肝炎肝硬化) 的患者;
- 体格检查显示顽固性临床腹水, 尽管进行了最佳利尿治疗或任何其他肝衰竭的临床体征;
- 无转移性疾病。

钇90治疗过程需要在DSA引导下, 将微导管选择性放置在肿瘤滋养动脉内。通过多学科综合评估计算得到所需Y90活度和分布情况, 将足量Y90微球靶向输送至肝癌组织。Y90微球释放高能量的纯 $\beta$ 射线, 从内部辐射杀伤肿瘤组织。SIRT术后进行影像学复查, 判断Y90微球分布情

况，确保治疗效果。效评估与安全性监测指标包括OS、无进展生存期（progression-free survival, PFS）、肝内PFS、ORR和治疗相关毒性（adverse events, AEs）等。通过定期随访和影像学检查，监测患者病情变化及不良反应。

综上所述，Y90微球选择性内放射治疗作为一种新兴的肝脏肿瘤局部治疗方法，以其高精准性、优良疗效和相对安全性等优势，逐渐成为治疗不可切除的原发性肝癌或转移性肝癌的重要选择。未来，随着临床研究的不断深入和技术的持续改进，Y90微球治疗有望在癌症治疗领域发挥更大的作用，为患者带来更多的康复机会和生存希望，也希望能够得到各位专家对此项目的鼎力支持。

更多关于此项目的信息可以联系清华长庚医院 解婧元：17303472929/董文娜：13561195112。或者观看冯晓彬视频号获取更多信息。



利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

#### 参考文献

1. Villanueva A, Schwartz ME, Llovet JM. Liver cancer. In: Mount sinai expert guides. Wiley. 2019:89-100.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:10-29.
3. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, *et al.* Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378:2288-2301.
4. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, *et al.* IMmotion151: A

randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol.* 2018;36(6\_suppl):578-578.

5. Roche. Phase II study supports potential for Roche's TECENTRIQ (atezolizumab) plus avastin (bevacizumab) for people with locally advanced or metastatic renal cell carcinoma. 2017. <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2017-02-18> (accessed October 29, 2024)
6. Roche. Roche presents new data for TECENTRIQ® (atezolizumab) and updates from across its cancer immunotherapy development Programme at ASCO 2017. 2017. <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2017-06-03> (accessed October 29, 2024)
7. Genentech. Phase II study supports potential for Genentech's Tecentriq® (atezolizumab) plus Avastin®(bevacizumab) for people with locally advanced or metastatic renal cell carcinoma. <https://www.gene.com/media/press-releases/14654/2017-02-17/phase-ii-study-supports-potential-for-ge> (accessed October 29, 2024)
8. Atkins MB, McDermott DF, Powles T, *et al.* IMmotion150: A phase II trial in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) vs and following atezo or sunitinib (sun). *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35:4505-4505.
9. Cision. NASIR-HCC: Phase 2 study of Sirtex Medical SIR-Spheres®Y-90 resin microspheres followed by nivolumab therapy demonstrates favorable safety and tolerability profile at ILCA 2020. 2020. <https://www.prnewswire.com/news-releases/nasir-hcc-phase-2-study-of-sirtex-medical-sir-spheres-y-90-resin-microspheres-followed-by-nivolumab-therapy-demonstrates-favorable-safety-and-tolerability-profile-at-ilca-2020-301129814.html> (accessed October 29, 2024)

#### 引用本文 / Article Citation:

解婧元, 张琳, 黄鑫, 廖勇, 王小娟, 郑林霞, 赵悦, 冯晓彬. 一项钇90联合T+A vs 钇90联合安慰剂治疗中晚期肝癌 (AHCC09) 的重磅研究启动. *医学新视角.* 2024;1(6):299-301. doi:10.5582/npjm.2024.01040

Jingyuan Xie, Lin Zhang, Xin Huang, Yong Liao, Xiaojuan Wang, Linxia Zheng, Yue Zhao, Xiaobin Feng. The latest international prospective multicenter RCT trial (AHCC09) has officially launched. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(6):299-301. doi:10.5582/npjm.2024.01040