

阿帕替尼在肝细胞癌治疗中的 临床研究进展

冯源, 涂兵*, 李思朋

重庆医科大学, 重庆

收稿日期: 2021年11月27日; 录用日期: 2021年12月17日; 发布日期: 2021年12月31日

摘要

肝细胞癌是临床常见的恶性肿瘤, 严重影响人民的身体健康, 因其发病隐匿, 大多数患者确诊时已是中晚期, 丧失手术机会, 靶向药物治疗作为中晚期肝细胞癌的主要治疗策略, 已广泛应用于临床。以往用于治疗肝细胞癌的一线靶向药物有索拉菲尼、仑伐替尼, 阿帕替尼作为新型的口服小分子抗血管生成药物, 近年来在对肝细胞癌的治疗中取得了较好的疗效, 成为了治疗肝细胞癌的二线治疗。本文就阿帕替尼在肝细胞癌的作用机制、临床研究进展、药物不良反应等进行综述。

关键词

阿帕替尼, 肝细胞癌, 临床研究进展, 抗血管生成

Clinical Research Progress of Apatinib in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma

Yuan Feng, Bing Tu*, Sipeng Li

Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Nov. 27th, 2021; accepted: Dec. 17th, 2021; published: Dec. 31st, 2021

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common cancer in clinic, and HCC is one of the diseases that threaten the health and life of human. Because of its insidious onset, most patients are in the middle and late stages when they are diagnosed, and they have lost the opportunity for surgery. Targeted therapy is the main treatment strategy for advanced HCC in clinical practice. Sorafenib and

*通讯作者。

lenvatinib are once the first-line therapeutic agent for HCC patients. In recent years, apatinib, which is an orally novel small-molecule anti-angiogenesis inhibitor, has shown good efficacy and has become the second-line drug in the treatment of HCC. This article reviews the mechanism, current research progress and adverse drug reaction of apatinib in HCC.

Keywords

Apatinib, Hepatocellular Carcinoma (HCC), Clinical Research Progress, Anti-Angiogenesis

Copyright © 2021 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

原发性肝癌是临床常见的恶性肿瘤之一，根据其病理组织分型可分为肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)、胆管细胞癌(Intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)以及 HCC-ICC 混合型，其中肝细胞癌在原发性肝癌中占 90%~95%。在我国恶性肿瘤中，原发性肝癌的发病率位于第 4 位，病死率位于第 2 位[1]，严重影响人民的生命与健康。原发性肝癌起病隐匿，患者早期无明显特异性临床表现，发现肿瘤时，往往处于晚期[2]，丧失手术机会。根据原发性肝癌诊疗规范(2019 年版) [1]，晚期肝癌患者可行分子靶向治疗。

阿帕替尼是新型的口服小分子抗血管生成药物，能够抑制血管内皮生长因子 2 的表达，减少肿瘤新生血管的生成，从而抑制肿瘤生长[3]，也有大量研究证明了阿帕替尼有良好的抗肿瘤效果[4]。目前，抗血管生成药物在治疗肿瘤方面，已经成为新的治疗热点[5]。在《肝细胞癌分子靶向药物临床应用中国专家共识(2020 版)》[6]，以下简称 2020 版共识，阿帕替尼也正式用于晚期肝细胞的二线治疗。本文就阿帕替尼在肝细胞癌中的作用机制、临床研究进展、药物不良反应等进行综述。

2. 阿帕替尼治疗肝细胞癌的机制

肿瘤的增殖、浸润、转移等依赖于新生的血管，为其提供氧气及相关营养物质[7] [8] [9]，而肿瘤血管的生成受到多种生长因子及其相应受体的影响，其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factors, VEGFs)及其受体(vascular endothelial growth factor receptors, VEGFRs)介导的信号传导通路起重要作用[10]。目前发现的 VEGFRs 的酪氨酸激酶受体中，包含了 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3，其中 VEGFR-2 发挥了主要作用。在受到表皮生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)因子刺激时，VEGFR-2 的羧基端和激酶嵌入区自动磷酸化，特定位点的磷酸化为各种信号分子的 SH2 结构域创建结合位点，有利于血管内皮细胞的增殖、迁移等[11]。因此，通过抑制 VEGFR-2，阻断该信号通路介导的后续反应，从而抑制肿瘤血管生成，降低肿瘤微血管密度成为靶向治疗的新热点。

阿帕替尼是新型的小分子酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine kinase inhibitors, TKI)，它竞争性与 VEGFR-2 结合后，阻断 VEGF 刺激 VEGFR-2 自动磷酸化，该通路阻断后，肿瘤新生血管生成受抑制，从而起到抗肿瘤作用[12]。

除了抗血管生成作用外，阿帕替尼是多靶点药物，还有直接对肿瘤细胞的作用[13]，包括直接抑制肿瘤细胞增殖、抑制凋亡[14]，抑制肿瘤细胞的迁徙和侵袭[15]，抑制肿瘤多重耐药基因的表达[16]，这些作用机制涉及细胞内多条信号通路，对肝细胞癌的抗肿瘤机制有待进一步研究[9]。

3. 临床研究进展

3.1. 单药治疗晚期肝细胞癌

在 2020 版共识[6]中,推荐阿帕替尼用法为 1 次/天、每次 750 mg,目前阿帕替尼用于中晚期肝癌的疗效性与安全性,已通过大量临床数据得以验证。

柯少波[17]等回顾性分析 2017 年 7 月至 2020 年 1 月 35 例无法手术切除的局部晚期或者转移性肝癌患者的随访和疗效评价,依据实体瘤疗效评价标准 RECIST 1.1,客观缓解率 ORR 51.43%,疾病控制率 DCR 82.86%,中位无进展生存期 PFS 9.7 月,中位总体生存期 OS 11.1 月,中位时间分别为 9.7 月和 11.1 月。另外,闫其星[18]等回顾性分析经过既往接受过手术、TACE 或 RFA 治疗,至少有 1 个可测量病灶原发性肝癌患者 53 例,随访时间 21 月,评估疗效并观察药物毒副作用,采用修订的实体瘤疗效评价标准 mRECIST 评估疗效,客观缓解率 ORR 18.86%,疾病控制率 DC 56.6%,中位无进展生存时间 PFS 为 3.65 月。结果表明单独使用阿帕替尼治疗晚期肝癌,近期疗效值得肯定。

对于索拉菲尼治疗无效的肝癌,进一步治疗方案尚无统一共识,Zhang [19]等在阿帕替尼作为索拉菲尼治疗无效肝癌的可选治疗,对阿帕替尼的安全性和有效性进行了进一步评估。Zhang 回顾性分析了 43 例接受阿帕替尼治疗的索拉菲尼难治性肝癌患者,结果患者 ORR 和 DCR 分别为 25.6%和 67.4%,mTTP 和 mOS 分别为 3 月和 8 月,该研究中位 OS 比 Goldstein [20]中位 OS 6.3 月,Ogasawara's [21]中位 OS 7.2 月长,该研究排除了索拉菲尼因治疗时间不足而无效的可能性,阿帕替尼是治疗索拉菲尼难治性晚期肝癌的一种有希望的治疗方法。

3.2. 联合经导管动脉化疗栓塞术(Transcatheter Arterial Chemoembolization, TACE)治疗肝细胞癌

阿帕替尼作为肝细胞癌治疗的二线用药,单药治疗往往疗效较低,联合其他治疗方式有可能提高疗效[22]。目前,阿帕替尼联合经导管动脉化疗栓塞术(TACE)治疗肝细胞癌的临床试验开展较多。Yang [23]等将 2016 年 9 月至 2017 年 8 月期间 47 例晚期肝细胞癌患者,分为对照组(仅接受 TACE 治疗)和实验组(接受 TACE 和阿帕替尼治疗),根据 mRECIST 标准评估疗效,每 4~6 周复查增强 CT,随访时间 1 年。其中,实验组根据肝癌巴塞罗那分期,分为 BCLC-B 组和 BCLC-C 组。随访结束时,BCLC-B 组中,实验组 OS、PFS 分别为 588 天、273.5 天,对照组 OS、PFS 分别为 399 天,42 天;BCLC-C 组中,实验组 OS、PFS 分别为 442 天、97 天,对照组 OS、PFS 分别为 233 天,62 天。与对照组相比,实验组中位 OS、中位 PFS 明显延长。与单纯的 TACE 相比,阿帕替尼联合 TACE 可显著改善 OS 和 PFS,且不会产生严重的不良反应。

阿帕替尼联合 TACE 能延长患者的生存期,但是 TACE 联合索拉菲尼和 TACE 联合阿帕替尼疗效对比,目前尚缺乏前瞻性研究,Qiu [24]等回顾性分析了 201 例接受 TACE 联合索拉菲尼或 TACE 联合阿帕替尼肝癌患者,发现 TACE 联合阿帕替尼组 PFS 较短(5 个月对比 6 个月),而 OS 无差异(13 个月对比 13 个月)。考虑到阿帕替尼组剂量减少率(53.5%)高于索拉菲尼组(17.4%),研究将患者分为正常剂量和低剂量亚组,在低剂量亚组中,阿帕替尼组 PFS 仍较短(3 个月对比 7 个月),OS 无明显差异(12 个月对比 13 个月),但在正常剂量组中,两个治疗组在 OS 和 PFS 方面无明显差异。在晚期肝细胞癌的临床研究中,TACE 联合索拉菲尼可能是更好的选择,但对于能够耐受阿帕替尼并维持正常剂量的患者,阿帕替尼联合 TACE 值得推荐,如果患者不能耐受阿帕替尼的不良反应,更好的建议是改用索拉菲尼,而不是减少剂量。

3.3. 联合射频消融(Radio Frequency Ablation, RFA)治疗复发性肝细胞癌

高福洋[25]等将 2017 年 9 月至 2019 年 5 月期间 98 例复发 HCC 患者,分为观察组和对照组,对照

组接受单纯 RFA 治疗, 观察组采用 RFA 联合阿帕替尼治疗, 在首次治疗 1 个月根据实体瘤疗效评价标准, 评估短期疗效, 结果观察组患者总缓解率为 77.55%与对照组的 71.43%比较, 差异无显著性意义, 两组患者治疗后血清 VEGF、MMP、TbIL、ALT、AST 水平均低于治疗前, 且观察组患者各项指标降低优于对照组, 随访 18 个月观察组患者总生存率为 85.41%高于对照组的 67.35%, 差异有统计学意义。结果表明, 阿帕替尼联合 RFA 对比单用 RFA, 短期疗效与单用 RFA 疗效相近, 但对患者长期生存率有益, 且有助于改善患者肝功。

曹钰[26]也回顾性分析了 50 例复发性小肝癌患者, 分为接受 RFA 联合阿帕替尼治疗的 A 组, 以及单独接受 RFA 的 B 组, 结果 A 组 mPFS 为 23.5 个月, B 组 mPFS 为 15.5 个月, A 组患者平均肿瘤再复发时间为 18.73 ± 3.97 个月, 而 B 组患者的平均肿瘤再复发时间为 14.08 ± 4.82 个月, 两组比较差异均有统计学意义。单因素分析发现, 肿瘤部位与是否服用阿帕替尼是影响肝癌患者 PFS 的独立预后因素。

3.4. 不同剂量治疗肝细胞癌

在 2020 版共识[6]中, 推荐阿帕替尼用法为 1 次/天、每次 750 mg, 而秦叔逵[27]等开展的治疗晚期肝细胞癌的前瞻性 II 期临床试验中, 对比了 850 mg 及 750 mg (均 1 次/天)的疗效, 750 mg 剂量组和 850 mg 剂量组的中位 TTP 分别为 3.32 个月和 4.21 个月, 中位 OS 分别为 9.82 个月和 9.71 个月, ORR 分别为 2.0% 和 10.0%, DCR 分别为 64.7 和 58.6%; 上述各项指标的组间差异均无统计学意义, 750 mg 和 850 mg 阿帕替尼用于治疗晚期肝癌的有效性基本一致。在安全性方面, 850 mg 剂量组出现的药物相关 AE 较 750 mg 组多, 但差异无统计学意义。

对于不同剂量阿帕替尼联合 TACE 治疗肝癌, 吴培生[28]等回顾性分析了 90 例肝癌患者, 分为对照组(接受 TACE)、观察 I 组(接受 TACE 联合阿帕替尼 550 mg/次)、观察 II 组(接受 TACE 联合阿帕替尼 300 mg/次), 观察 I 组和观察 II 组 12 个月 ORR 均高于对照组, 而观察 I 组和观察 II 组的 ORR 差异无统计学意义。

临床试验表明, 阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌, 其疗效可能与阿帕替尼本身剂量无关, 可能与阿帕替尼高选择性竞争 VEGFR-2, 一旦结合, 酶的活性中心不能再结合底物, 致使阿帕替尼无法再与其结合有关, 但尚需进一步研究验证。

4. 不良反应与安全性

阿帕替尼相关药物不良反应为小分子酪氨酸激酶和抗血管生成药物常见不良反应[22], 目前大量临床试验表明, 阿帕替尼主要不良反应为高血压、手足综合征、蛋白尿、骨髓抑制等[29], 宋锦添[30]等研究中发现, 不良反应中高血压最为常见, 发生率 43.39%, 蛋白尿 20.75%, 这些不良反应大部分为 I 级、II 级, 无需特殊处理。已有研究表明, 阿帕替尼导致的药物相关不良反应的早期发生, 通常与抗癌治疗的客观疗效和生存获益相关[31] [32], 如何兼顾阿帕替尼的有效性和安全性应引起重视。

5. 结论

肝细胞癌分子靶向药物治疗近年来迅速发展, 继索拉菲尼之后, 阿帕替尼作为新型的口服小分子抗血管生成药物, 其治疗中晚期肝细胞癌的疗效得到大量临床试验验证, 目前作为肝细胞癌的二线治疗(2020 版共识推荐), 用于既往接受过至少一线系统性治疗后失败或不可耐受的晚期肝细胞癌患者。晚期肝细胞癌预后差, 严重危害人民身体健康, 阿帕替尼为肝癌的治疗提供了新的方案, 其联合 TACE 治疗晚期肝癌效果值得推荐, 同时阿帕替尼与其他治疗手段的联合研究较少, 期待更多的前瞻性、随机对照试验为肝癌患者探索新的治疗组合, 综合治疗更能比单一治疗使患者获益。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2): 277-292.
- [2] Park, J., Chen, M., Colombo, M., *et al.* (2015) Global Patterns of Hepatocellular Carcinoma Management from Diagnosis to Death: The BRIDGE Study. *Liver International*, **35**, 2155-2166. <https://doi.org/10.1111/liv.12818>
- [3] Peng, S., Zhang, Y., Peng, H., *et al.* (2016) Intracellular Autocrine VEGF Signaling Promotes EBDC Cell Proliferation, Which Can Be Inhibited by Apatinib. *Cancer Letters*, **373**, 193-202. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.01.015>
- [4] Han, Z., He, Z., Wang, C., *et al.* (2018) The Effect of Apatinib in the Treatment of Sorafenib Resistant Metastatic Hepatocellular Carcinoma. *Medicine*, **97**, e13388. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013388>
- [5] Huang, A., Yang, X.R., Chung, W.Y., *et al.* (2020) Targeted Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 146. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00264-x>
- [6] 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌分子靶向药物临床应用中国专家共识(2020版) [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(28): 2185-2194.
- [7] Folkman, J. (1971) Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications. *The New England Journal of Medicine*, **285**, 1182-1186. <https://doi.org/10.1056/NEJM197111182852108>
- [8] Yang, C. and Qin, S. (2018) Apatinib Targets Both Tumor and Endothelial Cells in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Medicine (Malden, MA)*, **7**, 4570-4583. <https://doi.org/10.1002/cam4.1664>
- [9] 赵灵颖, 张文青, 李存玺, 等. 阿帕替尼抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(1): 7-11.
- [10] 朱丹, 赵宏伟, 赵健琦, 等. 肿瘤分子靶向药物阿帕替尼的临床研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(2): 194-198.
- [11] Zhang, H. (2015) Apatinib for Molecular Targeted Therapy in Tumor. *Drug Design, Development and Therapy*, **9**, 6075-6081. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S97235>
- [12] Li, J., Zhao, X., Chen, L., *et al.* (2010) Safety and Pharmacokinetics of Novel Selective Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Inhibitor YN968D1 in Patients with Advanced Malignancies. *BMC Cancer*, **10**, Article No. 529. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-529>
- [13] 刘春浩, 赵豪, 李小毅. 阿帕替尼的抗肿瘤机制研究进展[J]. 癌症进展, 2021, 19(2): 6.
- [14] Li, N.N., Zhou, F.J., Zhao, L., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of Apatinib in Treating Advanced Colorectal Cancer. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, **41**, 170-174.
- [15] Zheng, B., Ren, T., Huang, Y., *et al.* (2017) Apatinib Inhibits Migration and Invasion as Well as PD-L1 Expression in Osteosarcoma by Targeting STAT3. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, **495**, 1695-1701. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.12.032>
- [16] Ma, X.X., Huang, H.B., Zhao, H.Y., *et al.* (2013) Apatinib (YN968D1) Reverses Multidrug Resistance by Inhibiting the Efflux Function of Multiple ATP-Binding Cassette Transporters. *Cancer Research*, **70**, 7981-7991.
- [17] 柯少波, 汪晶, 邱虎, 等. 阿帕替尼一线治疗晚期肝癌疗效观察[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(7): 723-726.
- [18] 闫其星, 唐文军, 卓曼云, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期原发性肝癌的近期疗效观察[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(4): 469-473.
- [19] Zhang, Y., Fan, W., Wang, Y., *et al.* (2019) Apatinib for Patients with Sorafenib-Refractory Advanced Hepatitis B Virus Related Hepatocellular Carcinoma: Results of a Pilot Study. *Cancer Control*, **26**. <https://doi.org/10.1177/1073274819872216>
- [20] Goldstein, R., Yu, D., Gillmore, R., *et al.* (2014) Oxaliplatin/5-Fluorouracil in Advanced Hepatocellular Carcinoma: Case Report and Single-Center Retrospective Review. *Future Oncology*, **10**, 2007-2014. <https://doi.org/10.2217/fon.14.108>
- [21] Ogasawara, S., Chiba, T., Ooka, Y., *et al.* (2014) A Phase I/II Trial of Capecitabine Combined with Peginterferon α -2a in Patients with Sorafenib-Refractory Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Investigational New Drugs*, **32**, 762-768. <https://doi.org/10.1007/s10637-014-0097-2>
- [22] 陈德志, 陈巧辉, 陈惠萍, 等. 阿帕替尼在原发性肝癌治疗中的应用研究进展[J]. 中国药业, 2019, 28(12): 128.
- [23] Yang, Z., Chen, G., Cui, Y., *et al.* (2019) The Safety and Efficacy of TACE Combined with Apatinib on Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *Cancer Biology & Therapy*, **20**, 321-327. <https://doi.org/10.1080/15384047.2018.1529099>
- [24] Qiu, Z., Shen, L., Jiang, Y., *et al.* (2021) Transarterial Chemoembolization (TACE) Combined with Apatinib versus TACE Combined with Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients: A Multicenter Retrospective Study.

Annals of Translational Medicine, **9**. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5360>

- [25] 高福洋, 沈太伟, 张宏伟, 等. 射频消融术联合阿帕替尼治疗肝细胞癌复发患者的疗效及预后因素研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(3): 219-222.
- [26] 曹钰. 射频消融术联合阿帕替尼治疗复发性小肝癌的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 泸州: 西南医科大学, 2019.
- [27] 秦叔逵, 白玉贤, 欧阳学农, 等. 阿帕替尼一线治疗晚期肝细胞癌的前瞻性、随机、开放、全国多中心 II 期临床试验[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(12): 1057-1065.
- [28] 吴培生, 罗永香, 陈斯欢. 不同剂量阿帕替尼联合经动脉化疗栓塞治疗中晚期原发性肝癌的临床效果及安全性[J]. 广西医学, 2020, 42(3): 293-296.
- [29] 涂艳, 彭枫. 阿帕替尼治疗恶性肿瘤的临床研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(12): 545-548.
- [30] 宋锦添, 陈奕贵, 许春伟, 等. 阿帕替尼治疗 53 例晚期原发性肝癌的疗效[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(3): 557-563.
- [31] Liu, X., Qin, S., Wang, Z., *et al.* (2017) Early Presence of Anti-Angiogenesis-Related Adverse Events as a Potential Biomarker of Antitumor Efficacy in Metastatic Gastric Cancer Patients Treated with Apatinib: A Cohort Study. *Journal of Hematology & Oncology*, **10**, Article No. 153. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0521-0>
- [32] Duffaud, F., Sleijfer, S., Litiere, S., *et al.* (2015) Hypertension (HTN) as a Potential Biomarker of Efficacy in Pazopanib-Treated Patients with Advanced Non-Adipocytic Soft Tissue Sarcoma. A Retrospective Study Based on European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 62043 and 62072 Trials. *European Journal of Cancer*, **51**, 2615-2623. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.002>