

# 阿帕替尼治疗晚期肝癌的研究进展

吴 瑕<sup>1</sup>, 曲洪澜<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古民族大学第二临床医学院, 内蒙古 牙克石

<sup>2</sup>内蒙古林业总医院, 内蒙古 牙克石

收稿日期: 2022年6月14日; 录用日期: 2022年6月26日; 发布日期: 2022年7月7日

## 摘 要

随着对肝癌发病机制研究的不断推进, 晚期肝癌的治疗已经是化疗联合靶向药物, 免疫联合药物的综合治疗时代。阿帕替尼是一种新型口服小分子酪氨酸激酶抑制剂, 已被用于晚期肝癌的临床治疗中, 并显示出较好的抗肿瘤效应及较低的不良反应, 目前, 阿帕替尼在恶性肿瘤抗血管生成靶向治疗的应用价值越来越高, 未来将为晚期肝癌的治疗提供新的思路。

## 关键词

阿帕替尼, 晚期肝癌

# Research Progress of Apatinib in the Treatment of Advanced Liver Cancer

Xia Wu<sup>1</sup>, Honglan Qu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The Second Clinical College of Inner Mongolia University for Nationalities, Yakeshi Inner Mongolia

<sup>2</sup>Inner Mongolia Forestry General Hospital, Yakeshi Inner Mongolia

Received: Jun. 14<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jun. 26<sup>th</sup>, 2022; published: Jul. 7<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

With the continuous advancement of the research on the pathogenesis of liver cancer, the treatment of advanced liver cancer has become a comprehensive era of chemotherapy combined with targeted drugs and immunotherapy combined with drugs. Path for he is a new kind of oral small molecule tyrosine kinase inhibitor, has been used in clinical treatment of advanced liver cancer, and showed good antitumor effect and lower adverse reactions, at present, the path for Nepal in

\*通讯作者。

**targeted therapy of malignant tumor anti-angiogenesis application value is higher and higher, the future will provide new train of thought for the treatment of advanced liver cancer.**

## Keywords

**Apatinib, Advanced Liver Cancer**

Copyright © 2022 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

作为一种高度恶性的癌症,肝癌已经夺去了成千上万人的生命。尽管人们不断探索治疗策略,但根据最新的癌症统计报告,肝癌的5年生存率却低于20% [1]。因此,寻找对肝癌有更好疗效的药物是医学上的迫切需求。肝癌是临床比较常见的恶性肿瘤,病死率比较高,虽然疾病早期可以进行手术根治治疗,但早期肝癌表现隐匿,且受疾病程度,患者合并症,肿瘤位置和器官来源等限制,因此很多患者确诊疾病时已进展至晚期,丧失了根治性手术的最佳时机[2]。但最近的随机试验显示,晚期肝细胞癌 hepatocellular carcinoma (HCC)患者没有从化疗中获得显著的生存获益,中位总生存期(OS)仅为6.4个月[3]。血管生成是与肿瘤发生,增殖和转移相关的癌症标志,肿瘤血管生成的异常结构和功能促进了以间质压增加,缺氧和酸中毒为特征的敌对肿瘤微环境的发展。肝细胞癌是一种典型的血管增厚肿瘤,影像学发现动脉血管增多模式是肝细胞癌的诊断标准[4]。有研究指出,肝癌细胞的增殖浸润和转移与血管生成机制具有紧密相关性,且血管内皮生长因子 vascular endothelial growth factor (VEGF)可以与血管内皮细胞 vascularendothelial cell (EC)上的血管内皮生长因子受体 VEGFR2 结合,导致其自磷酸化。在 VEGFR2 的 Tyr1175 处磷酸化后,与磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)的 p85 亚基结合并激活 PI3K-AKT 信号通路,促进 EC 的增殖,迁移和存活。作为全球死亡率高的原发性恶性肿瘤之一,肝癌的特点是血液供应充足,因此,抗血管生成药物出现在肝癌各线治疗中,对延缓疾病进展、改善预后也有积极意义。阿帕替尼是一种小分子国产靶向药物,可选择性地作用于肿瘤细胞中 VEGF 受体的 ATP 结合位点,抑制多种酪氨酸激酶并阻断其下游途径,在降低肿瘤新生血管化密度的同时还可抑制残留的肿瘤生长。此外,阿帕替尼还可直接作用于 HCC 细胞抑制其增殖强度,这一机制和 HCC 细胞自身 VEGF-2 含量存在正相关关系,其作用机制主要在于抑制增殖通路系统活化、阻碍细胞周期进程进而促进细胞凋亡[5]。目前,针对阿帕替尼抗血管靶向治疗晚期肝癌的研究正在逐步开展完善,现将阿帕替尼治疗晚期肝癌的研究治疗进展予以综述。

## 2. 血管生成对肿瘤的作用

血管生成这一重要的病理生理过程涉及各种细胞类型和分子之间的相互作用,有助于基底膜降解,EC 迁移和增殖。病理性血管生成是恶性肿瘤快速增殖浸润和转移必要的条件之一。肿瘤血管内皮细胞具有异常的形态,周细胞之间的连接松弛和不同的基底膜厚度。这些结构和功能的异常导致肿瘤血液灌注的异质性,并最终形成以间质液压力增加,缺氧和酸中毒为特征的微环境[6]。

肿瘤血管生成的步骤由多种正负因子相互平衡,其中抗血管生成因子,包括血栓反应蛋白和血管抑素使肿瘤处于休眠状态[7]。VEGF 主要由肿瘤细胞产生,特别易在良性和恶性病变中发现。肿瘤分泌诱导的血管内皮生长因子 VEGF 表达增加是由特异性缺氧诱导因子(HIFs)引起的在肿瘤的生长和转移中起

着重要的作用。VEGF 最初被确定为渗透因子[8], 通过与血管内皮生长因子受体 VEGFRs 结合来平衡调节血管生成。之前的一项研究显示, PI3K/Akt/NF-kB 途径可以通过上调 VEGF 来调节癌细胞的侵袭, 这表明 VEGF 是 PI3K/AKT 途径在调节癌症侵袭和转移方面的下游靶标。通过 PI3K/AKT 通路增强的信号是新血管生成的重要因素[9]。当前, 抗血管生成类靶向药物的研究已获得可观的进展, 常用于肝癌的药物有阿帕替尼、索拉非尼、安罗替尼等。

### 3. 阿帕替尼治疗晚期肝癌的机制

阿帕替尼, 也被称为 YN968D1, 可以靶向抑制 VEGFR-2, 还可以温和抑制 c-Kit、c-SRC 和 Ret, 它还在乳腺癌, 非小细胞肺癌(NSCLC)和肝细胞癌(HCC)中显示出有希望的抗肿瘤疗效[10]。当受到 VEGF 的刺激时, VEGFR-2 在羧基末端尾部和激酶插入区自磷酸化, 特定位点的磷酸化为 SH, 产生了结合位点信号分子的结构域, 并对血管内皮细胞具有促进增殖迁移, 增加通透性的后续影响。通过以上机制, 阿帕替尼起到抗血管生成和抗肿瘤的作用。Tian 等人进一步研究了阿帕替尼在体内的潜在抗肿瘤作用[11]。结果表明, 阿帕替尼单独或联合化疗对多种已建立的肿瘤移植瘤具有良好的耐受性, 在体内显示出抗肿瘤效果。此外, He 等人通过伤口愈合测定和转孔浸润测定, 表明阿帕替尼通过抑制 NF-kB 信号通路降低 MMP 相关基因的表达, 从而抑制肝癌细胞的迁移和侵袭[12]。还有研究发现了不同剂量的抗血管生成抑制剂对免疫疗法组合的影响。小剂量的阿帕替尼足以增加 T 细胞浸润, 减少缺氧, 并减少 TAM 进入肿瘤的募集。同时, 低剂量阿帕替尼和 PD-L1 抗体的组合可以显著抑制肿瘤生长并增加小鼠模型中的存活时间[13]。

迄今为止, 癌细胞中的多药耐药性(MDR)对许多在结构和机制上无关的抗肿瘤药物的细胞毒性作用产生耐药性, 这显著降低了癌症化疗的疗效, 增加了化疗失败的风险[11]。

阿帕替尼主要在肝脏中细胞色素 CYP3A4/5 酶进行代谢, 细胞色素 P4P2C9、细胞色素 P42D6 和细胞色素 P42E1 酶也参与其中。有关阿帕替尼代谢动力学研究显示阿帕替尼约 59.0%的给药剂量通过粪便排泄。在尿液中检测到不变的阿帕替尼的量可以忽略不计, 这表明阿帕替尼口服给药后主要经过粪便代谢[14]。

### 4. 阿帕替尼在晚期肝癌的应用

肝癌是世界上发病率和死亡率较高的最常见的恶性肿瘤之一, 尤其在被称为乙肝大国的中国。肝癌对常规细胞毒性化疗不敏感, 这对难治性或复发性疾病患者来说是一个很大的障碍。自从癌症抗血管生成疗法的新领域被打开以来, 越来越多的药物出现了。抗血管生成疗法在治疗包括肝细胞癌在内的各种癌症中发挥了越来越重要的作用。抗血管生成作用机制包括对小分子 VEGFR 抑制剂、VEGF 或 VEGFR 的中和抗体和可溶性 VEGFR/VEGFR 杂化物。这些药物已经显示出了在不同实体肿瘤治疗中已经展现了光明的前景, 无论是作为单一药物治疗还是与不同机制如免疫抑制剂的联合使用。贝伐单抗是一种靶向 VEGF 的单克隆中和抗体, 也是第一种抑制 VEGF 信号传导的药物, 被美国 FDA 批准用于癌症治疗, 包括与转移性结直肠癌, 转移性乳腺癌和非鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)的化疗联合使用[14]。索拉非尼是一种被 FDA 批准为晚期肝细胞癌标准治疗标准的多激酶抑制剂, 可将中位生存期延长约 3 个月(索拉非尼组为 10.7 个月, 安慰剂组为 7.9 个月)。疾病控制率索拉非尼为 43%, 安慰剂为 32% [11]。但对中国患者来说, 索拉非尼成本较高不宜负担。

作为一种国产小分子酪氨酸激酶抑制剂, 阿帕替尼通过抑制 VEGFR-2 的活性, 高选择性降低了肿瘤微血管密度。Yang 等人研究发现, 阿帕替尼抑制了人脐静脉血管内皮细胞 VEGFR-2 磷酸化, 同时阻断了体外血管内皮细胞迁移和血管生成。在所有 6 个 HCC 细胞系中也观察到阿帕替尼的浓度依赖性抗增殖

作用, 包括 SK-Hep-1, HepG2, Hep3B, Huh-7, PLC/PRF/5, SMMC-7721。此外, 对 HCC 细胞系阿帕替尼的反应与 VEGFR-2 表达水平显著相关[15]。另外, 有研究显示, 阿帕替尼治疗非小细胞肺癌后 p-ERK1/2、Ki-67 和 CD31 的表达水平显著降低, 提示阿帕替尼还可能通过抑制 p-ERK1/2、Ki-67 和 CD31 的表达来抑制 SCLC 肿瘤的生长[16]。体内数据显示, 阿帕替尼在人肝细胞癌小鼠异种移植模型中显示可有效抑制与肝细胞癌细胞凋亡增多、血管生成减少和存活期延长相关的肿瘤生长[17]。Qin 等在与安慰剂的对照临床试验中患者被以 2 比 1 的比例随机分配接受每天一次阿帕替尼 750 mg 或安慰剂口服, 时长 28 天。结果表明, 与安慰剂相比, 阿帕替尼显著提高了总生存率, 中位总生存期为 8.7 个月, 而安慰剂组为 6.8 个月。中位无进展生存期阿帕替尼组为 4.5 个月, 安慰剂组为 1.9 个月, 与安慰剂相比, 阿帕替尼有效延长了对一线全身化疗或靶向治疗无效或不耐受的晚期肝癌患者生存期。与总体生存期 OS、无进展生存期 PFS、进展时间、客观反应、疾病控制的患者比例和反应持续时间都胜过安慰剂[17]。

多种免疫抑制剂和靶向药物的出现为晚期肝癌开辟了许多新的治疗策略。尤其是免疫抑制剂和血管生成抑制剂的联合应用引起了人们的极大兴趣。Yuan 等[18]将中晚期肝癌病例接受卡瑞利珠单抗免疫治疗联合阿帕替尼作为二线治疗, 结果显示总体缓解率为 31.9%。总体疾病控制率为 71.3%。无病进展的中位时间为 6.6 个月。1 年累计生存率为 62.3%。其中所有不良反应均能有效控制。结果表明卡瑞利珠单抗免疫治疗联合阿帕替尼靶向治疗可有效降低中晚期肝癌患者死亡风险, 延长生存期, 耐受性良好, 也提示阿帕替尼联合免疫治疗可能成为未来晚期肝癌治疗的新兴方案。

## 5. 阿帕替尼的不良反应

阿帕替尼临床上出现不良反应主要有手足综合征、高血压、气胸、甲状腺功能减退和中性粒细胞减少症。阿帕替尼的 I 期临床研究确定的阿帕替尼的最大耐受量为 850 mg/d, 剂量从 250 mg/d 递增至 1000 mg/d。所有 46 名参与者都参加了安全评估。主要不良反应为高血压(69.5%)、蛋白尿(47.8%)和手足综合征(45.6%)。这项研究表明, 阿帕替尼的毒性存在剂量依赖, 46 名患者中有 18 名在治疗过程中剂量减少。根据 II 期临床研究, 主要的不良反应包括手足综合征、中性粒细胞减少、血小板减少、蛋白尿和高血压。这些不良反应大多是中度的, 可以通过剂量调整或治疗来管理[19]。

## 6. 小结

迄今为止, 阿帕替尼已显示出对许多恶性肿瘤有希望的活性。目前, 由于阿帕替尼的广谱抗肿瘤作用, 目前研究大多着重阿帕替尼单独对于实体恶性肿瘤的治疗, 与手术、化学药物治疗、反射药物治疗、免疫治疗等联合应用的研究实验较少, 需等待更多联合实验的开展。除此之外, 对阿帕替尼的研究大多不同剂量的药物以及不同不良事件发生率的单臂研究, 导致缺乏对阿帕替尼疗效和安全性的准确测量。药物用于晚期肝癌的治疗用药剂量尚未统一, 仍需要进一步规范诊疗用药。随着阿帕替尼普遍, 更多与阿帕替尼在晚期肝癌中应用价值相关的研究正在有序开展, 期待为阿帕替尼在晚期肝癌治疗提供更全面的科学指导依据。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [2] Llovet, J.M., Ricci, S., Mazzaferro, V., Hilgard, P., Gane, E., Blanc, J.F., de Oliveira, A.C., Santoro, A., Raoul, J.L., Forner, A., Schwartz, M., Porta, C., Zeuzem, S., Bolondi, L., Greten, T., Galle, P., Seitz, J.F., Borbath, I., Häussinger, D., Giannaris, T., Shan, M., Moscovici, M., Voliotis, D., Bruix, J. and SHARP Investigators Study Group (2008) Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **359**, 378-390. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>

- [3] Qin, S., Bai, Y., Lim, H.Y., Thongprasert, S., Chao, Y., Fan, J., Yang, T.S., Bhudhisawasdi, V., Kang, W.K., Zhou, Y., Lee, J. and Sun, Y. (2013) Randomized, Multicenter, Open-Label Study of Oxaliplatin plus Fluorouracil/Leucovorin versus Doxorubicin as Palliative Chemotherapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma from Asia. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 3501-3508. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.5643>
- [4] Kong, S.Y., Park, J.W., Lee, J.A., Park, J.E., Park, K.W., Hong, E.K. and Kim, C.M. (2007) Association between Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms and Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients. *Hepatology*, **46**, 446-455. <https://doi.org/10.1002/hep.21720>
- [5] 闫东, 曾辉英, 史仲华, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌伴发乙型肝炎后肝硬化患者的临床疗效及安全性研究[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2018, 25(2): 129-131.
- [6] Jain, R.K. (2014) Antiangiogenesis Strategies Revisited: From Starving Tumors to Alleviating Hypoxia. *Cancer Cell*, **26**, 605-622. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.10.006>
- [7] Folkman, J., Merler, E., Abernathy, C. and Williams, G. (1971) Isolation of a Tumor Factor Responsible for Angiogenesis. *Journal of Experimental Medicine*, **133**, 275-288. <https://doi.org/10.1084/jem.133.2.275>
- [8] Lakshminathan, S., Sobczak, M., Li, C.S., Shaw, L. and Grant, M.B., Chrzanowska-Wodnicka, M. (2018) Rap1B Promotes VEGF-Induced Endothelial Permeability and Is Required for Dynamic Regulation of the Endothelial Barrier. *Journal of Cell Science*, **131**, jcs207605. <https://doi.org/10.1242/jcs.207605>
- [9] Shen, K., Ji, L., Gong, C., Ma, Y., Yang, L., Fan, Y., Hou, M. and Wang, Z. (2012) Notoginsenoside Ft1 Promotes Angiogenesis via HIF-1 $\alpha$  Mediated VEGF Secretion and the Regulation of PI3K/AKT and Raf/MEK/ERK Signaling Pathways. *Biochemical Pharmacology*, **84**, 784-792. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.05.024>
- [10] Scott, L.J. (2018) Apatinib: A Review in Advanced Gastric Cancer and Other Advanced Cancers. *Drugs*, **78**, 747-758. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0903-9>
- [11] Tian, S., Quan, H., Xie, C., et al. (2011) YN968D1 Is a Novel and Selective Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Tyrosine Kinase with Potent Activity *in Vitro* and *in Vivo*. *Cancer Science*, **102**, 1374-1380. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.01939.x>
- [12] He, X., Huang, Z., Liu, P., Li, Q., Wang, M., Qiu, M., Xiong, Z. and Yang, S. (2020) Apatinib Inhibits the Invasion and Metastasis of Liver Cancer Cells by Downregulating MMP-Related Proteins via Regulation of the NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 3126182. <https://doi.org/10.1155/2020/3126182>
- [13] Zhao, S., Ren, S., Jiang, T., Zhu, B., Li, X., Zhao, C., Jia, Y., Shi, J., Zhang, L., Liu, X., Qiao, M., Chen, X., Su, C., Yu, H., Zhou, C., Zhang, J., Camidge, D.R. and Hirsch, F.R. (2019) Low-Dose Apatinib Optimizes Tumor Microenvironment and Potentiates Antitumor Effect of PD-1/PD-L1 Blockade in Lung Cancer. *Cancer Immunology Research*, **7**, 630-643. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0640>
- [14] Ding, J., Chen, X., Gao, Z., Dai, X., Li, L., Xie, C., Jiang, H., Zhang, L. and Zhong, D. (2013) Metabolism and Pharmacokinetics of Novel Selective Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Inhibitor Apatinib in Humans. *Drug Metabolism & Disposition*, **41**, 1195-1210. <https://doi.org/10.1124/dmd.112.050310>
- [15] Yang, C. and Qin, S. (2018) Apatinib Targets both Tumor and Endothelial Cells in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Medicine*, **7**, 4570-4583. <https://doi.org/10.1002/cam4.1664>
- [16] Zhong, N., Zhuang, W., Huang, Q., Wang, Q. and Jin, W. (2021) Apatinib Inhibits the Growth of Small Cell Lung Cancer via a Mechanism Mediated by VEGF, PI3K/Akt and Ki-67/CD31. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 10039-10048. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16926>
- [17] Qin, S., Li, Q., Gu, S., Chen, X., Lin, L., Wang, Z., Xu, A., Chen, X., Zhou, C., Ren, Z., Yang, L., Xu, L., Bai, Y., Chen, L., Li, J., Pan, H., Cao, B., Fang, W., Wu, W., Wang, G., Cheng, Y., Yu, Z., Zhu, X., Jiang, D., Lu, Y., Wang, H., Xu, J., Bai, L., Liu, Y., Lin, H., Wu, C., Zhang, Y., Yan, P., Jin, C. and Zou, J. (2021) Apatinib as Second-Line or Later Therapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (AHELP): A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **6**, 559-568. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00109-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00109-6)
- [18] Yuan, G.S., He, W.M., Hu, X.Y., Li, Q., Zang, M.Y., Cheng, X., Huang, W., Ruan, J., Wang, J.J., Hou, J.L. and Chen, J.Z. (2021) Clinical Efficacy and Safety Analysis of Camrelizumab Combined with Apatinib as a Second-Line Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Retrospective Study. *Chinese Journal of Hepatology*, **29**, 326-331.
- [19] Li, J., Zhao, X., Chen, L., Guo, H., Lv, F., Jia, K., Yv, K., Wang, F., Li, C., Qian, J., Zheng, C. and Zuo, Y. (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>