

靶向治疗联合TACE治疗原发性肝癌研究进展

方绅哲¹, 李宏^{2*}

(¹宁波大学医学院, 宁波 315211; ²宁波市医疗中心李惠利医院肝胆胰外科, 宁波 315040)

摘要: 针对很多无法手术治愈的中晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 肝动脉插管化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)曾是重要的治疗手段之一。然而受限于不能完全杀灭肿瘤细胞、容易诱导肿瘤血管生成甚至转移等缺点, TACE并不能使患者的预后得到显著改善。近年来, 分子靶向药物的出现为中晚期HCC患者的治疗提供了新选择。靶向治疗在HCC的治疗中表现出与TACE的良好协同性, 能够弥补TACE肿瘤杀灭不全、术后易复发等不足, 有效延长晚期HCC患者的生命周期。随着临床实验的不断推进, 更多以多激酶抑制剂为首的靶向药物与TACE的联合治疗将会是中晚期HCC治疗的一个重要方向。本文聚焦近年来靶向药物联合TACE治疗HCC的发展情况, 以期临床中晚期HCC患者提供治疗策略。

关键词: 肝细胞癌; 分子靶向治疗; 肝动脉插管化疗栓塞术

Research progress of targeted therapy combined with TACE in the treatment of primary liver cancer

FANG Shenzhe¹, LI Hong^{2*}

(¹Medical School of Ningbo University, Ningbo 315211, China; ²Hepatopancreatobiliary Surgery Department of Medical Center, Ningbo Lihuili Hospital, Ningbo 315040, China)

Abstract: Hepatocellular carcinomas (HCC) of intermediate and advanced stages that are not amenable to surgery are often treated with transcatheter arterial chemoembolization (TACE). It has been found that TACE has not considerably improved the prognosis of patients due to the problems of not being able to totally kill tumor cells and easily inducing tumor angiogenesis or even metastasis. When it comes to treating patients with advanced liver cancer, molecularly targeted medicines have emerged in recent years. In the treatment of HCC, targeted therapy has shown good synergy with TACE, which can compensate for TACE's shortcomings, such as incomplete tumor killing and easy recurrence after surgery, and effectively prolong the life cycle of patients with advanced HCC. Combining multi-kinase inhibitors with TACE in the treatment of intermediate and advanced HCC will be an important direction in the future. Patients of HCC with intermediate or advanced stages may benefit from the newer targeted therapies that have recently been developed in conjunction with TACE, as we focused in this review.

Key Words: hepatocellular carcinoma; molecular targeted therapy; transcatheter arterial chemoembolization

收稿日期: 2022-03-25

基金项目: 宁波市消化系统肿瘤临床医学研究中心项目(2019A21003); 宁波市公益类科技计划项目(2021S106)

第一作者: E-mail: 705877891@qq.com

*通信作者: E-mail: lancet2010@aliyun.com

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球癌症相关死亡的第四大病因, 每年约有80 000例患者因HCC死亡^[1]。由于早期HCC诊断难以普及, 再加上HCC的高度侵袭性和隐匿性, 在被诊断时, 很大一部分患者被归类为中晚期, 使这部分患者不符合包括肝癌根治术和肝移植在内的根治性治疗的适应症, 仅有约25%的患者能接受手术治疗^[2]。因此, 姑息治疗的选择是HCC患者管理的重要部分。按照美国巴塞罗那医院临床肝癌分期治疗体系, 中晚期HCC的一线治疗方案包括肝动脉插管化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)或经动脉放射栓塞和全身系统性治疗, 而其中TACE是不能切除的HCC最常见的治疗方法^[3]。然而, 单独采用TACE治疗HCC具有高复发率和低生存率的缺点, 限制了其临床应用。研究表明, TACE能够提高血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和血小板衍生生长因子的表达水平, 可能引起肿瘤的复发^[3]。另外, 重复TACE可能加重患者肝脏负荷, 甚至导致肝功能障碍, 致使预后不理想^[4]。

近年来, 随着人们对HCC发生机理的深入研究, 一系列针对肿瘤发生过程中特定分子靶点的药物相继面世^[5]。目前, 分子靶向疗法已在治疗多种癌症类型中表现出了显著的临床效果, 相较于普通化疗药物, 分子靶向药物具有抗肿瘤范围广、对全身损伤较低、靶向性高等优点。靶向药物可以进一步弥补TACE的短板, 为中晚期HCC的治疗指明了新方向。本文对靶向药物联合TACE治疗中晚期HCC的研究进展进行综述, 以加深临床医生对联用两者治疗HCC的理解, 从而为中晚期HCC患者制定合理的治疗方案提供参考。

1 靶向治疗的现状以及其在HCC中的应用

分子靶向治疗是指通过针对细胞某些分子靶点的药物或者其他化学物质以抑制癌细胞的生长与蔓延。治疗HCC的靶向通路主要有RAS/RAF/MEK/ERK通路、PI3K/AKT/mTOR通路、IGF1/IGF1R通路、PDGF通路、Wnt- β -catenin通路、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)通路和血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)通路^[6],

而靶向药物作用的靶点包括通路中的生长因子、信号分子、细胞周期蛋白、细胞凋亡调节剂和促进血管生成的分子等。根据靶点差异, 不同的靶向药物作用于调节细胞表面抗原、生长因子或受体的转导通路, 阻断有利于促进癌细胞生长的信号, 干扰细胞周期的调节或诱导细胞死亡以杀死癌细胞^[6,7]。

1.1 多激酶抑制剂

多激酶抑制剂主要作用于肿瘤细胞内多种受体酪氨酸激酶, 如VEGFR、EGFR、血小板衍生生长因子受体、成纤维细胞生长因子受体等, 从而特异性阻断肿瘤细胞的增殖信号, 起抑制肿瘤血管生成和遏制肿瘤生长的作用^[8-10]。

1.1.1 索拉菲尼

索拉菲尼是一种口服多活性激酶抑制剂, 一方面, 能够通过控制RAF/MEK/ERK通路直接控制肿瘤生长; 另一方面, 也能通过抑制VEGFR与血小板衍生生长因子受体进而抑制恶性肿瘤中的新生血管, 从而间接控制恶性肿瘤细胞的生长繁殖。因此, 索拉菲尼具备抑制恶性肿瘤细胞生长与肿瘤新生血管形成的双重抗肿瘤功能^[8]。

2006年, 一项针对索拉菲尼的Ⅱ期单臂试验将137名Child-Pugh评分为A级或B级、肿瘤不能切除的HCC患者纳入研究, 并对其中33名患者行肿瘤活检组织免疫组化分析, 以评价pERK基因的表达^[11]。实验结果显示, 索拉菲尼使36%的患者获得至少16周的疾病稳定期, 总体中位生存期(median overall survival, mOS)达9.2个月。值得注意的是, pERK基因在基线水平表达越多, 则相应患者对索拉菲尼的应答性就更好, 疾病进展时间(time to progress, TTP)也明显延长, 表明pERK基因可能是具有潜在价值的生物标记物。两项关键的Ⅲ期安慰剂对照研究随后启动, 即索拉菲尼肝细胞癌评估随机方案(sorafenib hepatocellular carcinoma assessment randomized protocol, SHARP)试验和亚太试验^[12,13]。在SHARP试验中, 索拉菲尼组患者的mOS为10.7个月, 安慰剂组患者的mOS为7.9月; 而在亚太试验中, 索拉菲尼组患者的mOS为6.5个月, 安慰剂组患者的mOS为4.2个月。以上实验结果表明, 与安慰剂相比, 索拉菲尼显著延长了患者的TTP和mOS。该成果也使索拉菲尼被美国

食品药品监督管理局批准上市, 成为治疗原发性HCC的一线药物^[14]。

1.1.2 仑伐替尼

仑伐替尼是一类新型口服多激酶抑制剂, 可以抑制VEGFR1-3、成纤维细胞生长因子受体1-4、血小板细胞衍生生长因子受体 α 、干细胞生长因子受体和RET基因等靶点^[9]。由于这些靶点在癌症中起驱动作用, 仑伐替尼在HCC临床前癌症模型中初步显示出抗肿瘤和免疫调节活性^[15]。

一项在日韩地区完成的Ⅱ期单臂研究显示, 仑伐替尼治疗HCC患者达到了37%的客观缓解率, 初步体现了仑伐替尼的抗癌效果^[16]。随后有学者进行了一项全球性的Ⅲ期临床试验(REFLECT试验)^[17], 该试验共纳入了954例患者, 目的是比较仑伐替尼和索拉非尼作为HCC一线治疗药物的效果。试验结果表明, 仑伐替尼在mOS方面并不逊于索拉非尼(13.6个月vs 12.3个月), 并且还显示出更好的TTP(8.9个月vs 3.7个月)和更好的无进展生存期(progress free survival, PFS)(7.4个月vs 3.7个月)^[17]。根据REFLECT试验结果, 仑伐替尼已在美国、欧盟、中国、日本和其他国家获得批准用于治疗中晚期HCC, 作为索拉非尼治疗HCC的一线替代治疗方案^[14]。

1.1.3 多纳非尼

多纳非尼是一类新型口服小分子多激酶抑制剂, 能抑制各类受体型酪氨酸激酶的活力, 如VEGFR和血小板衍生生长因子受体以及各类Raf蛋白激酶, 从而抑制肿瘤细胞生长与血管形成^[10]。

Li等^[18]完成的针对多纳非尼的Ⅰ期临床研究表明, 多数患者对口服多纳非尼耐受性较好, 证明多纳非尼具有良好的疗效和安全性。紧接着, 一项随机、开放标签、平行对照的Ⅱ-Ⅲ期临床试验在中国37个临床研究中心展开^[10]。该研究招募了不可切除或转移性HCC的患者, 并将其按照1:1随机分组, 将多纳非尼与索拉非尼的治疗效果进行了比较。结果显示, 多纳非尼组患者的中位PFS(3.7个月vs 3.6个月)、TTP(3.7个月vs 3.7个月)不亚于索拉非尼组, mOS(12.1个月vs 10.3个月)更是显著长于索拉非尼组, 而且多纳非尼单药治疗后患者总生存期超过21个月。这项突破性的研究结果意义重大, 而多纳非尼也成为2014年来全球范围

内唯一在单药和一线标准治疗头对头比较的临床研究中, 生存获益和安全性均优于索拉非尼的靶向药物, 并在中国首个获得批准, 用于不可切除的HCC患者的治疗^[19]。

1.2 抗VEGFR靶向药物

VEGFR是一种结合于人体细胞膜上的酪氨酸激酶受体, 最初在内皮细胞中被发现, 是生理和病理血管生成的关键介质。相关实验证明, VEGFR在HCC组织中的表达量是正常人肝肾组织的7倍, 并且和HCC转移、复发相关^[20]。因此, 抗VEGFR靶向药在HCC的治疗中扮演了重要角色。

1.2.1 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗是第一个用于癌症治疗的抗血管形成分子靶向药, 与血浆中的VEGF-A受体结合, 减少肿瘤血管形成, 从而控制恶性肿瘤生长^[21]。在一项评估贝伐珠单抗在不可切除的HCC中疗效的临床Ⅱ期试验中, 实验组患者的TTP为6.9个月, mOS达12.4个月^[22]。

此外, 贝伐珠单抗还被发现通过多种机制减弱肿瘤的免疫逃避, 在联合免疫治疗方面有良好的前景。一项临床试验表明, 在晚期HCC的一线治疗中, 贝伐珠单抗与阿替利珠单抗联合使用的疗效优于索拉非尼, 两者联用治疗HCC患者的TTP明显长于索拉非尼(6.8个月vs 4.3个月)^[23]。根据该试验结果, 美国食品药品监督管理局已同意将贝伐珠单抗和阿替利珠单抗作为治疗不可切除的HCC的一线疗法^[24]。

1.2.2 阿帕替尼

阿帕替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂, 能够有选择地融合并控制VEGFR-2, 进而阻断VEGFR-2介导的血管生成, 从而起到抗肿瘤效果。作为最新的口服抗血管生成剂之一, 阿帕替尼在治疗实体肿瘤方面显示出较好的临床前和临床效果。一项Ⅱ期试验证明了阿帕替尼应用于进展期HCC的有效性和安全性^[25]。相较于单药治疗, 阿帕替尼联用其他治疗方法应用于HCC更受关注。Xu等^[26]报道了阿帕替尼联合抗程序性死亡受体1抗体SHR-1210治疗HCC的初步结果, 16名可评估的HCC患者中有8名获得部分缓解, 中位随访时间为7.8个月, 中位PFS达5.8个月, 初步体现了阿帕替尼联用免疫治疗的良好前景。此外, 在一

个对比阿帕替尼联用TACE和TACE单独治疗HCC的临床试验中,与单纯使用TACE比较,阿帕替尼联用TACE更能明显延长晚期HCC病人的生存期^[27]。这一试验结果为治疗晚期HCC提供了新思路,阿帕替尼联用TACE也逐渐成为近几年不可切除的HCC诊疗中的热点话题。

1.3 抗EGFR靶向药物

EGFR是最早被提出用作肿瘤诊断靶点的生长因子受体,也是当前研究最多的分子靶点之一^[28]。EGFR具有酪氨酸激酶活力,但同时也存在配体依赖性,与配体结合后能够提高细胞的增殖能力,从而影响肿瘤的血管和间质形成,甚至促进正常细胞的癌变^[29]。EGFR的高表达往往预示着恶性肿瘤侵袭性高、预后差。目前靶向EGFR治疗恶性肿瘤主要有两类药物,一类是作用于EGFR胞外组成部分的单克隆抗体,代表药品为西妥昔单抗等;另一类是作用于EGFR胞内组成部分的小分子酪氨酸激酶抑制剂,代表药品为厄洛替尼、拉帕替尼等。

1.3.1 西妥昔单抗

西妥昔单抗是一种抗EGFR的嵌合型IgG1单克隆抗体,通过抑制配体结合EGFR诱导的受体磷酸化,从而抑制肿瘤的生长和转移。一项将西妥昔单抗单药应用于进展期HCC的临床Ⅱ期试验结果显示,在30名患者中,中位PFS仅为1.4个月,且没有患者出现部分缓解或完全缓解^[30]。在这项Ⅱ期研究中,西妥昔单抗在单药治疗晚期HCC时缺乏抗肿瘤活性。在另一项应用于晚期HCC的临床Ⅱ期试验中,西妥昔单抗、卡培他滨和奥沙利铂的联合用药对HCC的控制率达83%,但是患者的mOS(4.4个月)以及中位PFS(3.3个月)没有显著延长^[31]。由于西妥昔单抗在以上临床试验结果中缺少说服力,它在HCC临床治疗中的使用并不广泛,仍需更多研究来证明西妥昔单抗在晚期HCC中的抗癌作用。

1.3.2 厄洛替尼

厄洛替尼为一类HER1/EGFR受体拮抗剂,与受体结合后完全阻止了酪氨酸激酶的去磷酸化过程,从而起到抗癌效果。在一项纳入晚期HCC患者的临床Ⅱ期试验中,患者的mOS达15.6个月,其中62%的患者疾病获得了控制,初步体现了厄洛替

尼对HCC的抗癌活性^[32]。但是Zhu等^[33]在一项厄洛替尼联用索拉菲尼治疗晚期HCC的Ⅲ期试验中发现,与索拉菲尼单药治疗相比,两药联用后患者的mOS(9.5个月vs 8.5个月)、TTP(3.2个月vs 4个月)均未有显著改善。虽然厄洛替尼在诸多实体肿瘤中有较好的疗效,但在HCC中的应用仍然有限。

2 联合TACE治疗HCC的优势

TACE是治疗不可切除的HCC的重要手段,也是世界范围内多国指南推荐治疗中晚期HCC的治疗手段^[34,35]。TACE结合影像成像系统和药物输送技术,将化疗药物针对性地注射到肿瘤周围,使肿瘤组织浸泡在高浓度的药物环境中,并且由亲脂性栓塞剂栓塞肿瘤的营养血管,减少由于血流冲刷导致的化疗药物流失,同时引起肿瘤缺血坏死。另外,药物不会进入健康的肝组织,将肝脏毒性降至最低,从而提高抗肿瘤药物的靶向性。近年来,最新投入使用的载药微球经肝动脉化疗栓塞术(drug eluting beads-transcatheter arterial chemoembolization, DEB-TACE)更是进一步减少了化疗药物带来的系统性副作用^[3]。但是单用TACE治疗HCC也常见弊端,对于肝内多发灶、肝外转移灶的治疗效果往往欠佳。此外,肿瘤坏死不足、肿瘤复发也是TACE的常见不良反应。由于介入栓塞可造成肿瘤组织的局部缺血,导致肿瘤内缺氧因子-1 α 上调,提高VEGF的表达,进而影响肿瘤血管生成,促使癌细胞的再生。先前的研究也证实,TACE术后HCC细胞中的VEGF表达增加,为残留的周边肿瘤组织的复发提供了可能^[36]。临床上常用的VEGF单抗、多激酶抑制剂可以通过靶向抑制VEGF的相关靶点,起到抗肿瘤的作用。也就是说,联用抑制血管内皮生长因子途径的靶向药物可以阻断血管内皮因子带来的肿瘤复发和转移,弥补了单用TACE的缺陷,进一步提高了TACE患者的长期生存效益。除此之外,靶向药物(索拉菲尼、仑伐替尼等)和TACE所需化疗药(多柔比星、吉西他滨、奥沙利铂等)在联用时可以延缓药物代谢,增加疾病控制率,产生协同增效作用,并且不增加药物毒性^[37-39]。

3 靶向治疗联合TACE治疗HCC的进展

目前,联用TACE的靶向用药主要是以抑制肿

瘤血管形成的分子靶向药物为主, 包括阿帕替尼、贝伐珠单抗等抗VEGFR靶向药物和索拉非尼、仑伐替尼等多激酶类药物(表1), 而抗EGFR靶向药物联用TACE治疗HCC尚未有相关研究。

3.1 多激酶抑制剂联合TACE

口服多激酶抑制剂通过靶向作用于VEGFR、Raf蛋白和血小板衍生生长因子受体发挥直接抗肿瘤和抗血管生成作用。这样的药物特点也给了研究者启发, 提示多激酶抑制剂可能在TACE治疗后遏制促血管生成因子的激增, 从而增强疗效。

为了探究索拉非尼联用TACE治疗晚期HCC患者的有效性和安全性, 国内外学者进行了相关的研究, 而其中最为著名的三项试验(日韩Post-TACE试验、SPACE试验和TACE-2试验)均未证明联合治疗对患者的预后有任何改善^[40-42]。由于这三项试验均以实体肿瘤临床疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumours, RECIST)作为疾病进展的定义, 而该标准无法精确反映联合治疗

的疗效。事实上, 在RECIST下的疾病进展并不意味着治疗失败, 部分病灶的进展可能会随着治疗发生逆转, 而过早终止研究会影响到治疗效果的判断, 因此该标准也不适合作为进展终点的评估^[48]; 其次, 索拉非尼可以在TACE前通过促进肿瘤患者的血管正常化, 从而发挥部分抗肿瘤效应, 而前三项试验中的患者缺乏索拉非尼的预防性治疗, 导致联合治疗无法发挥最大的抗肿瘤效能, 使实验结果出现一定的偏差。Kudo等^[39]在此基础上总结先前实验的数据, 并合理设计研究方案, 在日本突破性地完成了一项临床Ⅲ期试验(TACTICS试验)。该试验纳入了156名患者, 其中80名患者被随机分到TACE+索拉非尼组, 其余76名患者被分配到单纯TACE组。在平均122周的随访时间中, 联合组的中位PFS显著优于单纯TACE组(25.2个月vs 13.5个月); 而联合组和单纯TACE组患者于最后一次随访时(2017年11月2日)统计的生存率分别为96.2%和77.2%, 联合组治疗优势明

表1 靶向治疗联合TACE治疗HCC的现状

治疗方式	实验组	对照组	研究对象	TACE方式	靶向药物	治疗效果	参考文献
多激酶抑制剂联合TACE	TACE+索拉非尼	TACE	晚期肝癌患者	传统TACE	索拉非尼	PFS显著延长(实验组5.4个月vs对照组3.7个月)	[40]
	TACE+索拉非尼	TACE	中期肝细胞癌患者	DEB-TACE	索拉非尼	OS无明显变化(实验组9个月vs对照组9.1个月); TTP无明显变化(实验组5.6个月vs对照组5.5个月)	[41]
	TACE+索拉非尼	TACE	晚期肝细胞癌患者	DEB-TACE	索拉非尼	TTP无明显变化(实验组7.9个月vs对照组7.8个月)	[42]
	TACE+索拉非尼	TACE	晚期肝癌患者	DEB-TACE	索拉非尼	PFS显著延长(实验组25.2个月vs对照组13.5个月)	[39]
	TACE+仑伐替尼	TACE	晚期肝癌患者	传统TACE	仑伐替尼	2年OS率显著延长(实验组79.2% vs 对照组49.2%)	[38]
抗VEGFR分子靶向药物联合TACE	TACE+内皮抑素或TNP-470	TACE	HCC小鼠	传统TACE	内皮抑素、TNP-470	明显抑制肝肿瘤体积的增长	[43]
	TACE+TNP-470	TACE	HCC小鼠	传统TACE	TNP-470	明显抑制肝肿瘤体积的增长	[44]
	TACE+布利尼布	TACE	晚期肝细胞癌患者	传统TACE	布利尼布	OS无明显变化(实验组26.4个月vs对照组26.1个月)	[45]
	TACE+阿帕替尼	TACE	晚期肝癌患者	传统TACE	阿帕替尼	PFS显著延长(实验组12.5个月vs对照组6个月)	[27]
	TACE+奥兰替尼	TACE	晚期肝癌患者	传统TACE	奥兰替尼	OS无明显区别(实验组32.1个月vs对照组32.3个月)	[46]
	TACE+阿帕替尼	TACE	晚期肝癌患者	传统TACE	阿帕替尼	OS显著延长(实验组13个月vs对照组9个月); TTP显著延长(实验组6.3个月vs对照组3.5个月)	[47]

显。同样, mOS的研究结果也体现了联合治疗的优势, 联合组的mOS为26.7个月, 而单纯TACE组的mOS为16.4个月。在其他参数上, 如血管侵犯的时间(15.7个月vs 6.9个月)、疾病进展时间(15.7个月vs 6.9个月), 均为联合组占优势。该项试验已经清楚地证实, 索拉非尼联合TACE可以改善中晚期HCC患者预后, 延长患者存活期^[39]。随着REFLECT试验的成功, 仑伐替尼也逐渐在联合治疗中崭露头角^[17]。国内学者Fu等^[38]在一项包含120名患者的临床Ⅲ期试验中表明了仑伐替尼联合TACE有助于改善HCC患者的OS和PFS, 初步肯定了两组联合治疗在改善预后中的重要作用。除此之外, 有相关研究表明仑伐替尼-TACE序贯疗法对于晚期HCC的治疗表现出明显的临床益处, 使我们对两者联合治疗HCC抱有期待^[49,50]。

随着索拉非尼联合TACE治疗晚期HCC的临床Ⅲ期工作频频告捷, 多激酶抑制剂靶向药物联合TACE的基础及临床研究也将受到越来越多的重视。多纳非尼作为最新的不可切除的HCC的一线治疗药物, 尚未有大规模的临床试验证明其与TACE联合对于治疗HCC的安全性和有效性。因此, 多纳非尼是否能够与TACE治疗HCC发挥协同作用, 需要更多的临床试验来验证, 也为临床研究者提供了新的思路。

3.2 抗VEGFR靶向药物联合TACE

抗VEGFR靶向药物具有较高的选择性, 它与VEGFR-2的亲合力是多激酶抑制剂的数十倍。研究表明, TACE术后残余HCC组织中的VEGF阳性细胞数量明显增加, 血液中VEGF-A水平显著升高, 从而为肿瘤新生血管形成提供了土壤^[36]。因此, 抗VEGFR靶向药物可以通过高选择性地抑制TACE后肿瘤新生血管的形成, 发挥抗癌作用。

Maataoui等^[43]在HCC小鼠模型中发现, 与单独应用TACE相比, TACE联用免疫抑制剂或抗血管生成药物能显著延缓肿瘤的生长, 其中与抗血管生成药物联用的抗癌效果更为明显。钱骏等^[44]在HCC小鼠模型中局部注入抗肿瘤血管生成剂TNP470进行实验, 结果显示, 与单纯应用TACE药物相比, 经TACE综合抗肿瘤血管生成剂治疗后局部癌细胞体积显著减小。因此, 通过经肝动脉内灌注抗血管生成抑制剂TNP-470联用TACE的综合

介入疗法, 可有效地控制大鼠中HCC细胞的生长发育。

在动物实验的基础上, Kudo等^[45]和Kudo等^[46]开展了2项临床Ⅲ期试验(BRISK-TA试验和ORIENTAL试验)分别探究布利尼布、奥兰替尼联用TACE的疗效, 虽然联合治疗的安全性在其研究过程中得到了证实, 但是患者预后并无显著变化, 代表着两项试验均以失败告终。尽管抗VEGFR靶向药物联合TACE治疗HCC具有充分的理论基础, 但是上述两项大型临床Ⅲ期试验并未给予期望的答案。一方面, 可能是两种药物对VEGFR-2的选择性不够强, 抑制TACE患者血管内皮细胞增殖、肿瘤微血管形成的效能欠佳; 另一方面, 地区跨度过大、不同区域间实验标准无法完全统一、研究终止过早等实验设计因素也影响了实验结果的准确性。尽管如此, Kudo等^[45]的研究也起到了里程碑式的作用, 特别是BRISK-TA试验作为当时TACE和分子靶向药物联合治疗HCC的最大随机对照实验, 为后来的研究者重新指明了方向。

相较于其他抗VEGFR靶向药物, 阿帕替尼是联用TACE的热门选择。作为高选择性的VEGFR-2阻滞剂, 阿帕替尼的亲合力为索拉非尼的10倍^[51]。Zhao^[51]报告的meta分析纳入了国内外23项对比阿帕替尼联用TACE与单纯使用TACE的临床试验, 通过综合分析结果表明, 阿帕替尼联合TACE治疗HCC在疾病控制率、客观缓解率等方面均优于TACE单药治疗, 尽管联合治疗会轻微增加高热、腹泻、高血压等不良事件的发生率, 但能为中晚期HCC患者带来更好的生存获益。

3.3 抗EGFR靶向药物联合TACE

由于抗EGFR靶向药物在临床试验中的平庸表现, 其在HCC治疗中的应用十分有限, 而联用TACE治疗晚期HCC患者更是鲜有研究者尝试^[30,31,33]。究其原因, 很可能是缺少相关证据表明EGFR的表达在TACE患者中是否会出现上调, 导致联合治疗缺少相关理论依据。因此, 探究EGFR在TACE治疗后的表达改变, 可能会为靶向药物联合TACE开辟新的途径。尽管抗EGFR靶向药物单药在治疗晚期HCC患者时疗效欠佳, 但其在联合用药时的表现却是不可忽视的。在包含了一批仑

伐替尼治疗无效的晚期HCC患者的研究中, 联用抗EGFR靶向药物吉非替尼后患者出现了有意义的临床反应, 12名患者中4名患者出现部分缓解, 还有4名患者出现病情稳定状态^[52]。该试验结果意义重大, 不但提示联合吉非替尼能有效降低肿瘤患者对仑伐替尼的耐药性, 增强抗肿瘤活性, 还为吉非替尼、仑伐替尼联合TACE治疗晚期HCC提供了理论可能。因此, 吉非替尼、仑伐替尼联合TACE治疗HCC, 特别是对存在潜在耐药可能的晚期HCC患者, 将会是一种十分有前景的治疗手段。

现有的许多靶向药物联用TACE治疗中晚期HCC都体现出了1+1>2的疗效, 为许多不可切除的HCC患者带来了新的希望。随着国内外学者对靶向药物认识的不断深入, 更多的研究也在不断开展, 新的靶向药物与TACE联用组合亟待国内外学者去探究。

4 总结和展望

靶向药物和TACE联合治疗在理论上能在治疗晚期HCC时起到协同作用, 可以延缓肿瘤进展, 延长患者生存时间, 这一观点也在前述诸多临床试验中得到了证实。目前看来, 靶向联合TACE治疗HCC还存在一些问题。(1)靶向药物和TACE组合的方式比较繁多, 筛选出最佳的治疗方案需要考虑到靶向药物和TACE化疗药物的协同作用, 仍需大量的临床试验来验证; (2)部分靶向药物费用昂贵, 治疗周期相对较长, 总体客观缓解率仍有待提高; (3)靶向药物发挥效用依赖分子靶向标记物, 临床缺少能够推广的评价方式来筛选对靶向治疗敏感的人群; (4)联合治疗一定程度上可能增加药物不良反应, 甚至会产生致命并发症。分子靶向药物联合TACE治疗中晚期HCC有明确的治疗效果, 是将来中晚期HCC治疗的热门研究领域, 为错过手术时机的HCC患者提供了一个良好选择。未来的努力应致力于: (1)探索预测疗效的分子标志物, 为患者提供更加个体化的治疗方案, 做到有的放矢; (2)确定更加精准的评价手段, 除常用的MRI、PET-CT以及血液标志物外, 仍需开发新的评估体系以密切检测患者病情的变化; (3)尝试更多的治疗组合方式, 积极推进临床试验,

联合不同机制和作用途径的药物, 以制定出使患者获益较大的治疗方式, 其中多纳非尼作为新一代多激酶抑制剂, 尚未有相关临床试验证明其联用TACE的疗效; 而吉非替尼与仑伐替尼的组合对潜在耐药患者疗效出色, 联用TACE后的效果也值得期待^[52]。中晚期HCC有效诊治一直是当代医学面临的难题, 深刻理解靶向药物和TACE的作用原理, 制定合理有序的治疗方案, 在患者可承受范围内杀灭肿瘤细胞, 是现代除外科手术以外治疗HCC的又一大重要治疗手段。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249
- [2] Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, et al. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019. *JAMA Oncol*, 2022, 8(3): 420
- [3] Raoul JL, Forner A, Bolondi L, et al. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: how and when to use it based on clinical evidence. *Cancer Treatment Rev*, 2019, 72: 28-36
- [4] Roth GS, Hernandez O, Daabek N, et al. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in elderly patients with intermediate hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(7): 1634
- [5] Orzetti S, Tommasi F, Bertola A, et al. Genetic therapy and molecular targeted therapy in oncology: safety, pharmacovigilance, and perspectives for research and clinical practice. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3012
- [6] Akula SM, Abrams SL, Steelman LS, et al. RAS/RAF/MEK/ERK, PI3K/PTEN/AKT/mTORC1 and TP53 pathways and regulatory miRs as therapeutic targets in hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(11): 915-929
- [7] Llovet JM, Montal R, Sia D, et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(10): 599-616
- [8] Kong FH, Ye QF, Miao XY, et al. Current status of sorafenib nanoparticle delivery systems in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Theranostics*, 2021, 11(11): 5464-5490
- [9] Hatanaka T, Naganuma A, Kakizaki S. Lenvatinib for hepatocellular carcinoma: a literature review. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(1): 36

- [10] Qin S, Bi F, Gu S, et al. Donafenib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: a randomized, open-label, parallel-controlled phase II-III trial. *J Clin Oncol*, 2021, 39(27): 3002-3011
- [11] Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006, 24(26): 4293-4300
- [12] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1): 25-34
- [13] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 378-390
- [14] Dawkins J, Webster RM. The hepatocellular carcinoma market. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(1): 13-14
- [15] Koyama N, Saito K, Nishioka Y, et al. Pharmacodynamic change in plasma angiogenic proteins: a dose-escalation phase 1 study of the multi-kinase inhibitor lenvatinib. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 530
- [16] Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*, 2017, 52(4): 512-519
- [17] Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1163-1173
- [18] Li X, Qiu M, Wang SJ, et al. A phase I dose-escalation, pharmacokinetics and food-effect study of oral donafenib in patients with advanced solid tumours. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85(3): 593-604
- [19] Keam SJ, Duggan S. Donafenib: first approval. *Drugs*, 2021, 81(16): 1915-1920
- [20] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell*, 2019, 176(6): 1248-1264
- [21] Ellis LM, Kirkpatrick P. Bevacizumab. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(5): S8-S9
- [22] Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2008, 26(18): 2992-2998
- [23] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905
- [24] Casak SJ, Donoghue M, Fashoyin-Aje L, et al. FDA approval summary: atezolizumab plus bevacizumab for the treatment of patients with advanced unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(7): 1836-1841
- [25] Hou Z, Zhu K, Yang X, et al. Apatinib as first-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a phase II clinical trial. *Ann Transl Med*, 2020, 8(17): 1047
- [26] Xu J, Zhang Y, Jia R, et al. Anti-PD-1 antibody SHR-1210 combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma, gastric, or esophagogastric junction cancer: an open-label, dose escalation and expansion study. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 515-523
- [27] Lu W, Jin XL, Yang C, et al. Comparison of efficacy between TACE combined with apatinib and TACE alone in the treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: a single-center randomized controlled trial. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(6): 433-438
- [28] Masui H, Kawamoto T, Sato JD, et al. Growth inhibition of human tumor cells in athymic mice by anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *Cancer Res*, 1984, 44(3): 1002-1007
- [29] Cooper AJ, Sequist LV, Lin JJ. Third-generation EGFR and ALK inhibitors: mechanisms of resistance and management. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(8): 499-514
- [30] Zhu AX, Stuart K, Blaszkowsky LS, et al. Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2007, 110(3): 581-589
- [31] Sanoff HK, Bernard S, Goldberg RM, et al. Phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and cetuximab for advanced hepatocellular carcinoma. *Gastrointest Cancer Res*, 2011, 4(3): 78-83
- [32] Thomas MB, Chadha R, Glover K, et al. Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2007, 110(5): 1059-1067
- [33] Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TRJ, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): 559-566
- [34] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021年版). 中华医学杂志, 2021, 101(24): 1848-1862
- [35] Su GL, Altayar O, O'Shea R, et al. AGA clinical practice guideline on systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2022, 162(3): 920-934
- [36] Wu J, Li A, Yang J, et al. Efficacy and safety of TACE in combination with sorafenib for the treatment of TACE-refractory advanced hepatocellular carcinoma in Chinese patients: a retrospective study. *Onco Targets Ther*, 2017, Volume 10: 2761-2768
- [37] Zhang XP, Chen XJ, Li BZ, et al. Active targeted Janus

- nanoparticles enable anti-angiogenic drug combining chemotherapy agent to prevent postoperative hepatocellular carcinoma recurrence. *Biomaterials*, 2022, 281: 121362
- [38] Fu Z, Li X, Zhong J, et al. Lenvatinib in combination with transarterial chemoembolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): a retrospective controlled study. *Hepatol Int*, 2021, 15(3): 663-675
- [39] Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut*, 2020, 69(8): 1492-1501
- [40] Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*, 2011, 47(14): 2117-2127
- [41] Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: the SPACE trial. *J Hepatol*, 2016, 64(5): 1090-1098
- [42] Meyer T, Fox R, Ma YT, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(8): 565-575
- [43] Maataoui A, Qian J, Vossoughi D, et al. Transarterial chemoembolization alone and in combination with other therapies: a comparative study in an animal HCC model. *Eur Radiol*, 2005, 15(1): 127-133
- [44] 钱 骏, Daryusch V, Elsie O, 等. 血管生成抑制剂烟曲霉素衍生物在介入治疗肝细胞癌实验中的应用. *中华放射学杂志*, 2006, 40 (1): 13-16
- [45] Kudo M, Han G, Finn RS, et al. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial. *Hepatology*, 2014, 60(5): 1697-1707
- [46] Kudo M, Cheng AL, Park JW, et al. Orantinib versus placebo combined with transcatheter arterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENTAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(1): 37-46
- [47] Chen S, Yu W, Zhang K, et al. Comparison of the efficacy and safety of transarterial chemoembolization with and without apatinib for the treatment of BCLC stage C hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1131
- [48] Kudo M, Ikeda M, Ueshima K, et al. Response evaluation criteria in cancer of the liver version 6 (response evaluation criteria in cancer of the liver 2021 revised version). *Hepatol Res*, 2022, 52(4): 329-336
- [49] Kudo M. A new treatment option for Intermediate-stage hepatocellular carcinoma with high tumor burden: initial lenvatinib therapy with subsequent selective TACE. *Liver Cancer*, 2019, 8(5): 299-311
- [50] Kawamura Y, Kobayashi M, Shindoh J, et al. Lenvatinib-transarterial chemoembolization sequential therapy as an effective treatment at progression during lenvatinib therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*, 2020, 9(6): 756-770
- [51] Zhao S, Zhang T, Dou W, et al. A comparison of transcatheter arterial chemoembolization used with and without apatinib for intermediate- to advanced-stage hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*, 2020, 8(8): 542
- [52] Jin H, Shi Y, Lv Y, et al. EGFR activation limits the response of liver cancer to lenvatinib. *Nature*, 2021, 595 (7869): 730-734