

卡博替尼治疗肝癌的多靶点作用及其研究进展[△]

王佩佩*, 单 亮, 谢林虎(合肥市第二人民医院药学部, 合肥 230011)

中图分类号 R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)03-0376-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.03.026



摘要 该文对卡博替尼在肝细胞癌治疗中的多靶点作用及其最新研究进展进行了系统综述,评估其在抑制肿瘤血管生成、调控肿瘤微环境和抑制肿瘤细胞生长中的疗效,并探讨耐药机制和未来发展方向。通过近年来的文献和临床研究数据,对卡博替尼的分子靶点及其多层次抗肿瘤作用进行解析,总结其在各阶段临床应用的疗效和安全性。同时,探讨其联合治疗的策略、耐药机制和新型给药技术的研究前景。卡博替尼通过抑制血管内皮生长因子受体、肝细胞生长因子受体和 AXL 受体酪氨酸激酶等多种信号通路,显著抑制肿瘤血管形成、细胞增殖和转移,并优化肿瘤免疫微环境。临床数据显示,其在晚期肝癌多线治疗中显示出较高的疾病控制率和生存获益。然而,随着治疗时间延长,耐药性逐渐显现,且有高血压、手足综合征等不良反应需要管理。卡博替尼在肝癌治疗中展现出多靶点抗肿瘤的潜力,未来研究应着重于耐药机制的解析、新型联合治疗的开发及生物标志物的应用,并探索纳米技术等新型给药方式,以提高疗效和安全性。多途径干预将有助于推动肝癌治疗取得新的突破。

关键词 卡博替尼; 肝细胞癌; 多靶点抑制; 耐药机制; 生物标志物; 新型给药技术

Multi-Target Effects of Cabozantinib in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma and Its Research Progress[△]

WANG Peipei, SHAN Liang, XIE Linhu (Dept. of Pharmacy, the Second People's Hospital of Hefei, Hefei 230011, China)

ABSTRACT This article performs a systematic review on the multi-targeted effects of cabozantinib in the treatment of hepatocellular carcinoma and its latest research progress, so as to evaluate its efficacy in inhibiting tumor angiogenesis, modulating the tumor microenvironment and suppressing tumor cell growth, as well as explore the mechanisms of drug resistance and the direction of future development. Through literature and clinical research data in recent years, this article analyzes the molecular targets and the multilevel anti-tumor effects of cabozantinib, and summarizes its efficacy and safety in various stages of clinical application. Meanwhile, this article investigates the combination therapy strategy, drug resistance mechanism and novel drug delivery technology of cabozantinib. Cabozantinib significantly inhibits tumor angiogenesis, cell proliferation and metastasis, optimizes the tumor immune microenvironment by inhibiting various signaling pathways including vascular endothelial growth factor receptor, hepatocyte growth factor receptor and Anexelektro. Clinical data indicates that cabozantinib demonstrates high disease control rate and survival benefit in multiline treatment of advanced hepatocellular carcinoma. However, drug resistance emerges as the treatment is prolonged, and adverse effects such as hypertension and hand-foot syndrome need to be managed. Cabozantinib has showed multi-targeted anti-tumor potential in hepatocellular carcinoma treatment, and future studies should focus on the resolution of resistance mechanisms, the development of novel combination therapies and the application of biomarkers, as well as the exploration of nanotechnology and other novel drug delivery ways, so as to improve efficacy and safety. Multi-pathway interventions will help promote new breakthroughs in hepatocellular carcinoma treatment.

KEYWORDS Cabozantinib; Hepatocellular carcinoma; Multi-target inhibition; Resistance mechanisms; Biomarkers; Novel drug delivery technology

1 肝癌的流行病学和临床现状

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是全球范围内最

常见的原发性肝癌类型,占所有肝癌病例的75%~85%。据估计,每年有超过80万肝癌新发病例和约70万人死于肝癌。其主要危险因素包括慢性乙型肝炎病毒(HBV)或丙型肝炎病毒(HCV)感染、酗酒、黄曲霉毒素暴露、非酒精性脂肪性肝病和遗传性代谢病等^[1]。尽管一些国家已经通过疫苗接种和抗病毒治疗减少了HBV和HCV的传播,但肝癌的发病率仍在升

[△] 基金项目:安徽省卫生健康科研项目计划项目(No. AHWJ2023BAc20099)

* 药师。研究方向:医院药学。E-mail:15755129528@163.com

高。肝癌在临床上通常具有隐匿性,早期症状不明显,导致许多患者确诊时已处于晚期或无法手术的阶段。其临床表现因疾病的进展而异,可能包括上腹部疼痛、体重减轻、乏力、黄疸和腹水等症状。肝癌的生物学特性较为复杂,肿瘤生长迅速且易于侵袭周围组织和血管,使得治疗难度较大^[2]。

2 肝癌的治疗现状及挑战

当前肝癌的治疗手段包括手术切除、肝移植、消融治疗、经导管动脉化疗栓塞(TACE)、放疗、化疗、分子靶向治疗和免疫治疗。然而,肝癌的复杂病理特征和多样的致病机制限制了上述治疗方法的效果。例如,虽然肝移植能够为部分患者提供根治性治疗,但由于供体短缺和严格的适应证限制,只有少数患者适合该治疗方式^[3]。近年来,靶向治疗和免疫治疗逐渐成为治疗晚期肝癌的主要选择,但药物耐药性、疗效不均衡及免疫相关不良事件仍是面临的主要挑战^[4]。

3 卡博替尼

卡博替尼最初被批准用于治疗晚期甲状腺髓样癌,随后在肾细胞癌和肝癌的治疗中展示出较好的疗效。卡博替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂(TKI),其靶向多种信号通路,尤其是血管内皮生长因子受体(VEGFR)、间质上皮转化因子(MET)和AXL受体酪氨酸激酶(AXL)等^[5]。这些通路在肿瘤的血管生成、肿瘤细胞的侵袭和转移中发挥关键作用。通过抑制这些通路,卡博替尼可同时作用于肿瘤细胞和肿瘤微环境,阻止肿瘤生长并抑制血管生成,延缓疾病进展。对VEGFR的抑制减少了血管生成,限制了肿瘤的营养供应;对MET的抑制则抑制了肿瘤的侵袭性和转移能力。卡博替尼可对免疫微环境产生一定的调节作用,这为其与免疫检查点抑制剂的联合治疗提供了基础^[6]。

3.1 作用机制

3.1.1 抑制血管生成:血管生成是肝癌生长和转移的关键步骤。VEGFR2在新生血管的形成中尤为关键,其激活可促进血管内皮细胞的增殖和迁移,支持肿瘤的营养供给和生长。卡博替尼可通过对VEGFR2的强效抑制,显著减少肿瘤血管的形成,从而限制肿瘤的生长和扩散^[7]。卡博替尼的抗血管生成作用不仅限于VEGFR2,还包括对VEGFR1和VEGFR3的抑制。VEGFR1在血管生成的调节中起到辅助作用,而对VEGFR3的抑制则可减少淋巴管生成,进一步抑制肿瘤的转移潜力^[8]。研究发现,卡博替尼能够显著降低肿瘤的微血管密度,使得肿瘤组织的血液供应和营养输送受限,进而抑制肿瘤的生长和扩散。此外,卡博替尼还能够增强放疗的疗效,因为降低血管生成会增加肿瘤对放疗的敏感性^[9]。卡博替尼的多靶点特性还延伸至其他通路,如对MET和AXL等受体的抑制,这些受体在肿瘤的生长和抗药性中也起着重要作用。通过综合阻断这些信号通路,卡博替尼展示出广泛的抗肿瘤活性,为HCC、神经内分泌肿瘤等多种难治性实体瘤提供了新的治疗选择^[10]。

3.1.2 影响肿瘤微环境:肿瘤微环境由肿瘤细胞及其周围的基质、血管、免疫细胞和肿瘤相关性成纤维细胞(CAF)等多种

成分共同组成,这些成分之间的相互作用决定了肿瘤的生长特性及其对治疗的响应程度^[11]。卡博替尼不仅直接作用于肿瘤细胞的信号通路,还通过调控肿瘤微环境中的各种细胞成分发挥广泛的抗肿瘤效应。CAF通过分泌细胞外基质(ECM)成分和促进纤维化增加肿瘤组织的硬度,形成药物渗透的屏障。卡博替尼通过抑制CAF活化,减少ECM的重塑,降低肿瘤基质的刚性,使血管通透性增加,从而改善药物递送和抗肿瘤免疫细胞的渗透性^[12]。卡博替尼通过减少调节性T细胞(Treg)的比例,削弱免疫抑制环境,增强抗肿瘤的T细胞反应。Treg在肿瘤中往往具有强大的免疫抑制作用,限制免疫系统识别和攻击肿瘤。通过降低Treg的数量,卡博替尼有助于恢复免疫系统的抗肿瘤功能^[13]。此外,卡博替尼还能影响肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的极化状态。TAM在肿瘤中主要以促肿瘤的M2型存在,通过分泌免疫抑制因子支持肿瘤生长。卡博替尼能够促进TAM从M2型向抗肿瘤的M1型转变,这种转换不仅有助于减弱免疫抑制,还可增强肿瘤微环境的抗肿瘤反应^[14]。

3.1.3 抑制肿瘤生长及侵袭:肝癌的高侵袭性和转移性与MET和AXL等受体酪氨酸激酶信号通路的激活密切相关。MET是肝细胞生长因子的受体,其在肝癌的进展过程中发挥重要作用。MET信号通路的异常激活促进了肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移,增加了肝癌的恶性程度。研究发现,在多种恶性肿瘤类型中,MET和其配体肝细胞生长因子(HGF)的过度表达与较差的临床预后相关,异常的信号传导能够激活一系列下游途径,从而促进肿瘤细胞的存活和扩散^[15]。卡博替尼通过抑制MET及其下游信号通路的活性,能够显著减少肿瘤细胞的增殖和迁移能力。多靶点抑制剂不但可阻断肝癌细胞的生长,而且可抑制血管生成,从而有效控制肿瘤的增殖^[16]。AXL也是肝癌中的一个重要靶点,其高表达与肿瘤的化疗耐药性和不良预后密切相关。AXL信号通路在肿瘤细胞的转移过程中起到关键作用,并且通过与其他促侵袭因子协同作用,增强了肿瘤的转移性。卡博替尼通过靶向抑制AXL,能够降低肿瘤的侵袭能力,并有助于提高化疗的疗效^[17]。

3.1.4 其他相关靶点:除了对VEGFR、MET和AXL的抑制外,卡博替尼还作用于转染重排基因(RET)、KIT基因(KIT)和FMS样酪氨酸激酶3(FLT3)等多种受体酪氨酸激酶,这些靶点在不同类型的肝癌中都有异常表达。RET在某些肝癌亚型中高度表达,其活性与肿瘤细胞的增殖和存活紧密相关;FLT3和KIT的过度激活也被认为是肿瘤进展的驱动因素之一。通过多靶点的协同抑制机制,卡博替尼能够有效阻断多条关键信号通路,从而全面抑制肝癌的生长和转移^[18]。

3.2 临床应用

3.2.1 早期临床试验:在I期试验中,研究者主要关注卡博替尼的耐受性和安全剂量范围。通过逐渐增加药物剂量,研究发现卡博替尼的不良反应具有可管理性。最常见的不良反应包括疲劳、高血压、手足综合征、腹泻以及肝功能损伤。这些不良反应在不同的剂量水平和治疗方案下有所不同,但总体上显示出在临床管理上的可控性。I期研究为II期临床试

验的剂量选择提供了重要的参考。

Ⅱ期临床试验的主要目的是进一步评估卡博替尼在既往接受过多种治疗且进展至晚期的 HCC 患者中的疗效。卡博替尼显示出一定的疗效,其客观缓解率(ORR)>15%,疾病控制率(DCR)>65%^[19]。表明卡博替尼在经过多线治疗的 HCC 患者中,仍具有显著的抗肿瘤活性,能够有效延缓疾病进展,并改善患者的生活质量。卡博替尼与免疫检查点抑制剂(如度伐利尤单抗)的联合治疗在Ⅰ/Ⅱ期研究中也显示出增强疗效的前景。研究发现,联合应用的 ORR 达 26.7%,DCR 高达 83.3%,进一步巩固了卡博替尼在多线治疗背景下的应用潜力^[20]。这些研究结果为卡博替尼在晚期 HCC 治疗中的应用提供了重要依据,同时也提示其在联合治疗策略中的未来发展方向。

3.2.2 关键Ⅲ期临床试验(CELESTIAL 研究):CELESTIAL 研究是一项大规模、多中心、随机、双盲的Ⅲ期临床试验,旨在评估卡博替尼在既往接受过索拉非尼治疗失败的晚期肝癌患者中的疗效和安全性。该研究共纳入 707 例患者,结果显示,与安慰剂组相比,卡博替尼治疗组的总生存期(OS)从 8.0 个月延长至 10.2 个月,无进展生存期(PFS)从 1.9 个月延长至 5.2 个月^[21]。在亚组分析发现,卡博替尼在乙型肝炎相关肝癌患者和存在转移性疾病的患者中均表现出一致的疗效优势。约 38% 的患者患有乙型肝炎,研究结果显示,这些患者同样从卡博替尼治疗中受益,且其疗效与整体人群相当^[21]。此外,在患有转移性肝癌的患者中,卡博替尼也表现出显著的疗效,进一步证明了其在复杂临床背景下的广泛应用潜力。从安全性角度来看,卡博替尼治疗组的常见 3 级或以上不良反应包括手足综合征(17%)、高血压(16%)和疲劳(10%),大多数不良反应可通过剂量调整和支持治疗得到管理。62% 的患者在治疗过程中需要减少剂量,显示出对剂量调整的良好耐受性^[22]。

卡博替尼的优势在于其广泛的靶点,包括 VEGFR、MET 和 AXL,这些靶点在 HCC 的肿瘤发生和血管生成中起到重要作用。而索拉非尼主要靶向 VEGFR 和血小板激活因子(RAF)通路,仑伐替尼则靶向 VEGFR、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、血小板衍生长因子受体(PDGFR)以及 KIT 受体。与索拉非尼相比,卡博替尼在二线治疗中的 PFS 明显更长,提示其在疾病控制方面的潜在优势^[23]。仑伐替尼已在 REFLECT 研究中被证明在一线治疗中的效果不劣于索拉非尼,其 OS 为 13.6 个月,与卡博替尼在二线治疗中的生存期有所重叠,但临床尚无两者之间的直接比较。

总之,卡博替尼在 CELESTIAL 研究中展现了显著的生存获益和可接受的不良反应管理,其作为二线治疗选择的优势较为明确。未来的研究应聚焦于如何优化卡博替尼的使用策略,包括联合治疗方案的探索,以进一步提高晚期 HCC 的治疗效果。

3.2.3 实际临床应用及病例报道:在实际临床应用中,卡博替尼被用于治疗晚期肝癌,并在既往接受过系统治疗的患者中显示出较高的 ORR 和 DCR。多个病例报道和真实世界研究进一步验证了卡博替尼在多线治疗失败患者中的有效

性^[24]。尽管如此,其不良反应管理仍是临床应用中的重要问题,需要根据患者的具体情况进行个体化的剂量调整和不良反应处理。

3.3 联合治疗

3.3.1 联合免疫治疗:近年来,免疫检查点抑制剂(如程序性死亡受体 1/程序性死亡受体配体 1 抑制剂)的应用推动了肝癌免疫治疗发展,但单药疗效有限,需探索联合治疗策略。卡博替尼通过调节肿瘤微环境和抑制血管生成,降低 Treg 和髓系来源的抑制性细胞(MDSC)等免疫抑制细胞数量,增强抗肿瘤 T 细胞浸润,是理想的联合用药选择,可有效提升免疫治疗效果。在一项Ⅰ/Ⅱ期临床试验中,卡博替尼联合纳武利尤单抗治疗晚期肝癌患者,显示出较高的 ORR 和持久的 DCR^[22]。另一项卡博替尼与阿替利珠单抗的联合研究也表现出良好的疗效和可接受的安全性^[25]。提示卡博替尼与免疫检查点抑制剂的联合治疗有望成为晚期肝癌的一种新型综合治疗策略,并可能改变当前的治疗方案。

3.3.2 与其他靶向药物联合治疗:卡博替尼与其他靶向药物联合治疗,可以通过多种途径增加对肿瘤的抑制效果。仑伐替尼和卡博替尼均为多靶点 TKI,但其靶向机制有所不同。仑伐替尼主要抑制 VEGFR 和 FGFR,而卡博替尼则针对 VEGFR、c-MET、AXL 等多个信号通路的靶点。研究发现,卡博替尼与仑伐替尼联合治疗有望同时抑制 VEGFR 和 FGFR 信号通路,增强抗血管生成作用,并克服由于单一信号通路阻断所导致的耐药性^[26]。贝伐单抗是一种抗 VEGF 单克隆抗体,通过中和 VEGF 蛋白来抑制肿瘤血管生成。贝伐单抗与卡博替尼联合应用,可以实现 VEGF 信号途径的双重抑制,从而增强抗血管生成效果。初步研究和临床观察表明,上述 2 药的组合有助于改善患者的生存期和 PFS,尤其是在对标准治疗产生耐药的患者中^[27]。

在某些特定的 HCC 病例中,卡博替尼与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂(如依维莫司)的组合治疗也被视为一种具有潜在协同效应的策略。研究发现,HCC 中 c-MET 和蛋白激酶 B(AKT)/mTOR 信号通路的共同激活可能导致肿瘤对单药靶向治疗产生耐药性。因此,卡博替尼和 mTOR 抑制剂联合应用,可以通过多途径同时抑制这些关键信号通路,显著抑制肿瘤生长,并减缓耐药性的发生。

尽管联合靶向治疗的前景广阔,潜在的不良反应仍需谨慎处理。增加联合使用的药物种类可能提高毒性风险,如高血压、手足综合征和肝酶升高等。因此,在临床实施中,应通过合理的剂量调整和个性化的治疗方案设计,以优化联合治疗的安全性和耐受性,使患者的治疗获益最大化。

3.3.3 联合放疗或化疗:放疗在肝癌的局部控制中至关重要,特别是对于不适合手术或消融的患者。卡博替尼通过抑制血管生成和调节肿瘤微环境,增强肿瘤对放疗的敏感性,同时降低放疗后的耐药性。立体定向放射治疗在晚期 HCC 患者中获得非劣效结果,并且不良反应可接受,主要表现为疲劳和肝酶升高,其与卡博替尼联合应用是否能达到有意义的临床疗效尚不得知^[28]。化疗因其疗效不佳且不良反应大,在肝

癌的系统治疗中应用有限。然而,卡博替尼的抗血管生成作用可以减少肿瘤血供,改善化疗药在肿瘤部位的浓度和效果。同时,通过靶向耐药相关信号通路(如 c-MET),卡博替尼能够提高肿瘤细胞对化疗的敏感性。因此,未来或可考虑卡博替尼与放疗联合应用,但仍需要进一步的临床研究以验证其长期效果及安全性。

3.4 未来前景

卡博替尼在 HCC 治疗中的疗效已得到广泛认可,但随着治疗时间的延长,耐药性逐渐成为一个显著的挑战。研究表明,卡博替尼的耐药机制复杂多样,可能涉及多方面的变化。

靶点基因的突变和表达异常可能导致原发性耐药。例如,VEGFR 和 c-MET 等关键靶点的基因突变或过度激活,可能降低卡博替尼对这些受体的抑制效果,使肿瘤细胞对治疗产生初始耐药。替代性信号通路的激活,如磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/AKT、非受体型酪氨酸激酶-信号转导及转录激活因子(JAK/STAT)和原癌基因 RAS 编码的小 G 蛋白-细胞外信号调节激酶(Ras/ERK)等信号通路的代偿性增强,也在获得性耐药的发展中发挥重要作用。这些信号通路通过促进肿瘤细胞的生长和存活,抵消了卡博替尼的抗肿瘤作用^[29]。

另一方面,肿瘤微环境的适应性变化进一步加剧了耐药性的发展。肿瘤相关的免疫抑制性细胞(如 MDSC 和 Treg)的积累及肿瘤基质的重塑,可能影响药物的渗透性和疗效。此外,肝癌中高血管化特征导致的血管重构,也可能通过替代性血管生成途径抵消卡博替尼的抗血管生成作用,从而导致耐药的出现^[30]。为克服这些耐药机制,未来的研究可集中于多靶点联合治疗策略的优化,对耐药相关机制的深入解析和新型治疗靶点的发现将为 HCC 的治疗提供更多可能性。

3.5 生物标志物的应用

生物标志物检测在卡博替尼治疗 HCC 中的潜在应用,能够为疗效预测和个体化治疗提供有价值的信息。目前的研究已经揭示了一些血清标志物和基因突变与卡博替尼治疗反应之间的相关性。例如,血管内皮生长因子(VEGF)和 HGF 的高水平可能与较好的治疗应答有关,因为上述标志物在肿瘤血管生成和微环境调控中起重要作用^[31]。这些分子通过促进肿瘤的血液供应和生长,可能对卡博替尼的抗血管生成机制产生影响,从而成为预测疗效的潜在生物标志物。

此外,基因表达谱的变化也被认为是影响卡博替尼疗效的潜在因素。研究发现,MET 基因的高表达与更好的治疗应答有关,提示 MET 可能是卡博替尼靶向治疗的关键生物标志物之一^[19]。相反,PIK3CA 基因的突变与部分患者的不良反应相关,这可能与 PI3K/AKT 信号通路的激活有关,提示在这些患者中,卡博替尼的疗效可能受限。上述发现强调了对个体患者分子特征的识别在治疗决策中的重要性。

尽管上述研究为卡博替尼的疗效预测提供了初步的支持,但生物标志物的临床应用仍处于早期阶段。未来,需通过大规模、多中心的临床研究来验证这些标志物的临床价值和适用性。此外,整合基因组学、蛋白质组学和代谢组学等多层次的分子数据,将有助于开发新的生物标志物并优化卡博替

尼的使用策略,为 HCC 患者的个体化治疗提供更精确的指导。

3.6 新型剂型和给药方式的开发

为提高卡博替尼的临床疗效并减少其不良反应,未来可以探索新的剂型和给药方式,如纳米制剂和局部给药技术。纳米技术的应用有望显著提高卡博替尼的生物利用度和组织靶向性,通过将药物封装在聚乳酸-羟基乙酸共聚物和聚天冬氨酸纳米颗粒中,能够增加药物在肿瘤部位的积累,并减少在非肿瘤组织中的分布,从而降低全身毒性和不良反应^[32]。局部给药方式如 TACE 能够直接将药物注入肿瘤供血动脉,增加肿瘤内药物的浓度并延长其滞留时间,有助于增强治疗效果和减少系统性不良反应。结合纳米技术与 TACE 的方法,可以进一步优化药物的局部递送效率,提高治疗的精准性。水凝胶等局部控制释放系统因对温度或 pH 敏感的特性,可根据肿瘤微环境变化实现精准的药物释放,显著改善治疗效果和安全性^[33]。上述新型剂型和给药方式为卡博替尼的临床应用提供了广阔的优化空间。

4 问题与展望

卡博替尼作为多靶点 TKI,通过抑制 VEGFR、MET 和 AXL 等靶点,在晚期肝癌治疗中展现出抗肿瘤潜力。然而,其临床应用面临耐药性和常见不良反应(如高血压、手足综合征)等挑战,影响疗效和患者依从性。

未来研究应聚焦于:(1)深入解析耐药机制,制定联合治疗策略,以延缓耐药;(2)开发生物标志物,以指导个体化治疗;(3)探索纳米技术等新型给药方式,以提升靶向性并减少不良反应。

随着耐药机制的解析和治疗技术的创新,卡博替尼有望进一步改善肝癌治疗效果,延长患者的生存期,推动精准医疗的进展,为肝癌治疗带来新希望。

参考文献

[1] KAO Y T, LIU Y C, CHENG Y T, et al. Hepatocellular carcinoma incidences and risk factors in hepatitis C patients: interferon versus direct-acting agents[J]. Viruses, 2024, 16(9): 1485.

[2] MARRERO J A, KULIK L M, SIRLIN C B, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2018, 68(2): 723-750.

[3] THULUVATH P J, TO C, AMJAD W. Role of locoregional therapies in patients with hepatocellular cancer awaiting liver transplantation[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(1): 57-67.

[4] DONG H, ZHANG Z G, NI M J, et al. The trend of the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: combination of immunotherapy and targeted therapy[J]. Curr Treat Options Oncol, 2024, 25(10): 1239-1256.

[5] O'SULLIVAN COYNE G, KUMMAR S, HU J, et al. Clinical activity of single-agent cabozantinib (XL184), a multi-receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with refractory soft-tissue sarcomas[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(2): 279-288.

- [6] 张雨馨, 沈夏波, 潘跃银. 小分子多靶点药物治疗肺癌的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(12): 1144-1149.
- [7] XIANG Q F, CHEN W Q, REN M, et al. Cabozantinib suppresses tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma by a dual blockade of VEGFR2 and MET[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(11): 2959-2970.
- [8] CORTI F, BRIZZI M P, AMOROSO V, et al. Assessing the safety and activity of cabozantinib combined with lanreotide in gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors; rationale and protocol of the phase II LOLA trial[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 908.
- [9] ZAGO E, GALLUZZO A, PRADELLA S, et al. Cabozantinib for different endocrine tumours; killing two birds with one stone. A systematic review of the literature[J]. Endocrine, 2024, 83(1): 26-40.
- [10] PATEL S A, NILSSON M B, LE X N, et al. Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(1): 30-39.
- [11] GUNAYDIN G. CAFs interacting with TAMs in tumor microenvironment to enhance tumorigenesis and immune evasion[J]. Front Oncol, 2021, 11: 668349.
- [12] WU B, SHI X, JIANG M X, et al. Cross-talk between cancer stem cells and immune cells; potential therapeutic targets in the tumor immune microenvironment[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 38.
- [13] SANTI A, KUGERATSKI F G, ZANIVAN S. Cancer associated fibroblasts; the architects of stroma remodeling[J]. Proteomics, 2018, 18(5/6): e1700167.
- [14] NEOPHYTOU C M, PANAGI M, STYLIANOPOULOS T, et al. The role of tumor microenvironment in cancer metastasis; molecular mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(9): 2053.
- [15] DESAI A, SMALL E J. Treatment of advanced renal cell carcinoma patients with cabozantinib, an oral multityrosine kinase inhibitor of MET, AXL and VEGF receptors[J]. Future Oncol, 2019, 15(20): 2337-2348.
- [16] DI T, LUO Q Y, SONG J T, et al. APG-1252 combined with Cabozantinib inhibits hepatocellular carcinoma by suppressing MEK/ERK and CREB/Bcl-xl pathways [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 139: 112615.
- [17] KUZUYA T, KAWABE N, ARIGA M, et al. Clinical outcomes of cabozantinib in patients previously treated with atezolizumab/bevacizumab for advanced hepatocellular carcinoma-importance of good liver function and good performance status [J]. Cancers (Basel), 2023, 15(11): 2952.
- [18] YAKES F M, CHEN J, TAN J, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth[J]. Mol Cancer Ther, 2011, 10(12): 2298-2308.
- [19] KELLEY R K, VERSLYPE C, COHN A L, et al. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma; results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study[J]. Ann Oncol, 2017, 28(3): 528-534.
- [20] DENG S S, SOLINAS A, CALVISI D F. Cabozantinib for HCC treatment, from clinical back to experimental models [J]. Front Oncol, 2021, 11: 756672.
- [21] TROJAN J. Cabozantinib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma; current data and future perspectives[J]. Drugs, 2020, 80(12): 1203-1210.
- [22] YAU T, ZAGONEL V, SANTORO A, et al. Nivolumab plus cabozantinib with or without ipilimumab for advanced hepatocellular carcinoma; results from cohort 6 of the CheckMate 040 Trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(9): 1747-1757.
- [23] SOLIMANDO A G, SUSCA N, ARGENTIERO A, et al. Second-line treatments for advanced hepatocellular carcinoma; a systematic review and Bayesian network meta-analysis [J]. Clin Exp Med, 2022, 22(1): 65-74.
- [24] STORANDT M H, GILE J J, PALMER M E, et al. Cabozantinib following immunotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(21): 5173.
- [25] KELLEY R K, RIMASSA L, CHENG A L, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(8): 995-1008.
- [26] LADD A D, DUARTE S, SAHIN I, et al. Mechanisms of drug resistance in HCC[J]. Hepatology, 2024, 79(4): 926-940.
- [27] CHAN S L, RYOO B Y, MO F, et al. Multicentre phase II trial of cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma after immune checkpoint inhibitor treatment[J]. J Hepatol, 2024, 81(2): 258-264.
- [28] DAWSON L A, WINTER K A, KNOX J J, et al. Stereotactic body radiotherapy vs sorafenib alone in hepatocellular carcinoma; the NRG oncology/RTOG 1112 phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2025, 11(2): 136-144.
- [29] JIANG L, LI L, LIU Y Z, et al. Drug resistance mechanism of kinase inhibitors in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1097277.
- [30] FEDERICO P, GIUNTA E F, TUFO A, et al. Resistance to antiangiogenic therapy in hepatocellular carcinoma; from molecular mechanisms to clinical impact[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(24): 6245.
- [31] RODERBURG C, ÖZDIRİK B, WREE A, et al. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma; from sorafenib to combination therapies[J]. Hepat Oncol, 2020, 7(2): HEP20.
- [32] BHATTACHARYA S, PARIHAR V K, PRAJAPATI B G. Unveiling the therapeutic potential of cabozantinib-loaded poly D, L-lactic-co-glycolic acid and polysarcosine nanoparticles in inducing apoptosis and cytotoxicity in human HepG2 hepatocellular carcinoma cell lines and *in vivo* anti-tumor activity in SCID female mice[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1125857.
- [33] FARASATI FAR B, ISFAHANI A A, NASIRIYAN E, et al. An updated review on advances in hydrogel-based nanoparticles for liver cancer treatment[J]. Livers, 2023, 3(2): 161-189.

(收稿日期:2024-11-05 修回日期:2025-02-27)