

## 肝癌转化治疗中仑伐替尼耐药机制的研究进展

李澎钺, 傅华\*

承德医学院附属医院 河北承德

**【摘要】** 肝细胞癌 (HCC) 是我国癌症相关死亡的主要原因之一, 多数患者确诊时已处于中晚期, 丧失手术机会。转化治疗通过靶向、免疫及局部治疗联合策略, 使不可切除肝癌降期, 为患者争取手术可能。其中, 仑伐替尼等靶向药物联合免疫治疗显著提高了客观缓解率, 但耐药机制 (如 EGFR、VEGFR、FGFR 及 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路异常) 仍制约疗效。未来需探索多学科联合策略, 克服耐药并优化个体化治疗, 以改善患者预后。

**【关键词】** 肝细胞癌; 耐药; 仑伐替尼

**【收稿日期】** 2025 年 4 月 18 日

**【出刊日期】** 2025 年 5 月 25 日

**【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20250228

### Research advances in the mechanisms of Lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma conversion therapy

Pengyue Li, Hua Fu\*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei

**【Abstract】** Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the leading causes of cancer-related mortality in China, with most patients diagnosed at advanced stages and thus ineligible for surgical resection. Conversion therapy, employing combined strategies of targeted therapy, immunotherapy, and local treatment, enables tumor downstaging in initially unresectable HCC, potentially rendering patients eligible for curative surgery. Notably, lenvatinib-based targeted therapy combined with immunotherapy has significantly improved objective response rates. However, resistance mechanisms—including dysregulation of EGFR, VEGFR, FGFR, and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways—remain a major therapeutic limitation. Future research should focus on multidisciplinary strategies to overcome drug resistance and optimize personalized treatment, thereby improving patient outcomes.

**【Keywords】** HCC; Resistance; Lenvatinib

#### 1 肝癌研究背景及现状

肝细胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) 是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 也是我国癌症相关死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。根据世界卫生组织 (WHO) 和国际癌症研究机构 (IARC) 的统计数据, 我国肝癌的发病率和死亡率均居世界前列, 占全球新发病例和死亡病例的 50% 以上<sup>[2]</sup>。这一高发态势与我国乙型肝炎病毒 (HBV) 感染率较高、丙型肝炎病毒 (HCV) 感染以及酒精性肝病和非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的流行密切相关。此外, 环境因素和生活方式也在肝癌的发生发展中起到了重要作用<sup>[3]</sup>。

然而, 尽管近年来在肝癌诊断和治疗领域取得了显著进展, 但其临床治疗仍面临诸多挑战。首先, 肝癌

起病隐匿, 早期症状不明显, 大多数患者在确诊时已处于中晚期, 丧失了手术切除的机会<sup>[4]</sup>。其次, 我国广大偏远地区、经济欠发达地区医疗资源相对匮乏, 许多患者缺乏定期体检意识, 生活条件较差, 导致早期筛查率较低, 进一步加剧了疾病的进展风险。第三, 即使对于可手术切除的患者, 术后复发率仍然较高, 5 年生存率不足 50%<sup>[5]</sup>。在晚期肝癌的治疗中, 靶向药物 (如索拉非尼、仑伐替尼) 和免疫检查点抑制剂 (如 PD-1/PD-L1 抗体) 的应用为患者带来了新的希望, 但耐药问题和高昂的治疗费用仍然是制约疗效的重要因素。此外, 肝癌的高度异质性和复杂的分子机制使得单一治疗手段难以满足所有患者的需求, 亟需开发更加精准和个体化的治疗策略。

作者简介: 李澎钺 (1994-) 男, 汉族, 河北省石家庄市, 硕士在读, 研究方向: 肝胆外科;

\*通讯作者: 傅华 (1981-) 男, 满族, 河北省承德市, 博士, 副主任医师, 研究方向: 肝胆外科。

## 2 转化治疗在肝癌中的意义与应用前景

### 2.1 转化治疗的治疗原则与目标人群

转化治疗作为一种新兴的治疗策略, 通过多种手段使原本不可切除的肝癌病灶缩小、降期, 以提高 R0 切除成功率、增加患者术后的生存获益<sup>[2]</sup>。依据最新指南, 以手术治疗为主的综合性治疗依然是中晚期肝癌患者的最佳治疗策略。然而大部分中晚期患者往往丧失手术治疗机会, 因此, 转化治疗在中晚期肝癌综合系统治疗的起始环节中占有重要的地位。转化治疗的核心在于通过系统治疗(如靶向治疗、免疫治疗)和局部治疗(如肝动脉化疗栓塞、消融治疗)的联合应用, 将不可切除肝癌(unresectable hepatocellular carcinoma, uHCC), 转化成可切除的状态, 从而使患者获得手术机会。

造成中晚期肝癌患者无法接受手术治疗的因素主要有两种: 其一是剩余肝脏体积(future liver remnant, FLR)不足、肝功能或全身营养状况等原因以及肿瘤位置贴近重要脉管系统导致技术层面的不可切除; 其二是中晚期肝癌术后早期复发、高复发率等独立危险因素, 导致肝癌转化切除后的疗效并不能优于非手术治疗<sup>[6]</sup>。上述情况中, 只存在一项者, 可称为“潜在可切除肝癌”。依照中国肝癌分期(China liver cancer staging, CNLC), 中Ia、Ib 和IIa 期肝癌中因技术原因无法手术者, 或肿瘤分期较晚的 CNLC IIb、IIIa 期肝癌中可接受手术, 但术后收益较低者均属此类<sup>[7]</sup>。面对潜在可切除肝癌, 转化治疗更为积极, 采用强度比较高的综合性治疗, 期以尽快解决肿瘤负荷, 残余肝不足的问题, 为手术治疗留下窗口, 减少术后复发几率<sup>[8]</sup>。而对于不可切除肝癌, 原则上治疗策略应偏向保守, 在安全性与有效性之间平衡。即便转化失败, 患者也接受系统的综合治疗, 使患者的收益最大化<sup>[9]</sup>。

### 2.2 肝癌转化治疗的策略选择

#### 2.2.1 靶向免疫治疗

目前, 分子靶向治疗是中晚期 HCC 系统治疗的基础。2008 年, 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)类药物索拉非尼进入我国中晚期肝癌治疗序列以来, 一直发挥着重要的作用。直到 2018 年, 仑伐替尼的出现才给肝癌靶向治疗提供新的选择。然而, 随着免疫治疗的发展, 靶向免疫治疗联合方案凸显其优势。在联合仑伐替尼及免疫治疗的相关研究中, u HCC 的转化率为 15.9%, 病理完全缓解率(pathological complete response, p CR) 高达 60%<sup>[10]</sup>。但是, 因长期靶向治疗导致的耐药问题一直限制该方向进一步发展, 解决耐

药问题仍是重点。

#### 2.2.2 局部治疗联合靶向治疗

尽管靶向治疗是中晚期肝癌患者治疗的基础手段, 但依然需要局部治疗手段来辅助控制肿瘤的进展。目前, 介入与靶向联合疗法已经成为肝癌转化的首选策略。肝动脉栓塞化疗(Transcatheter Arterial Chemoembolization, TACE)是最常用的降期治疗手段。在一项国际大规模队列研究中, TACE 被作为近 50% 的 BCLC-C 期 HCC 病例的一线治疗治疗方案<sup>[11]</sup>。同单 TACE 治疗组相比, TACE 联合索拉非尼取得了更好的临床结果<sup>[12]</sup>。近年来, 由 TACE 与靶向治疗和免疫治疗组成的三联疗法也称为发展方向。一项涵盖 15 项研究, 共 741 例 HCC 患者的荟萃分析表明, 在接受 TACE/HAIC、酪氨酸激酶受体抑制剂(tyrosine kinase receptor inhibitors, TKI)和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)的三联治疗, 总体的 ORR 和 DCR 分别达到 60.6%和 88.5%, 有近 36% 的患者成功实现了转化并切除肿瘤<sup>[13-14]</sup>。

## 3 仑伐替尼的作用机制及耐药

### 3.1 仑伐替尼的作用及现状

仑伐替尼(Lenvatinib)是一种口服的选择性多靶点 TKI, 通过抑制多种靶点抑制肿瘤生长<sup>[15]</sup>。仑伐替尼对 VEGF、FGFR4 的抑制有促进免疫调节的作用<sup>[16]</sup>。仑伐替尼同索拉非尼相比在 ORR 方面也更为出色<sup>[17]</sup>。同其他 TKI 类药物一样, 仑伐替尼其抗肿瘤的效果依然受肿瘤耐药的制约。HCC 对仑伐替尼耐药的机制十分复杂, 其中涉及多条通路, 其原理并未完全阐明。这些机制包括增殖途径的异常、药物转运的异常、表观遗传调控的改变、肿瘤微环境(TME)的变化、癌症干细胞(CSC)的作用、调节性细胞死亡(RCD)的改变、上皮-间充质转化(EMT)的发生以及其他相关机制<sup>[18]</sup>。

### 3.2 仑伐替尼耐药机制及通路

#### 3.2.1 表皮生长因子受体(EGFR)

EGFR 在 HCC 的发生、发展和耐药性中扮演着重要角色。EGFR 属于 ErbB 受体家族, 属于跨膜糖蛋白受体, 其细胞外结构域与相应配体如 EGF 和转化生长因子 $\alpha$ (TGF- $\alpha$ )结合后, 引起胞内多个下游通路激活, 参与细胞增殖、生存和分化等过程<sup>[19]</sup>。多项研究表明, EGFR 在肝细胞癌对仑伐替尼的耐药机制中起着关键作用。仑伐替尼对某些酪氨酸激酶受体的抑制可能会反馈激活 EGFR 相关的信号通路, 导致 MAPK 信号通路下游被部分激活, 形成原发性耐药<sup>[20]</sup>。此外, 表观遗传调控也在 EGFR 介导的仑伐替尼耐药中发挥重要作用

用。

### 3.2.2 血管内皮生长因子受体 (VEGFR)

VEGFR 是 VEGF 的受体, 主要激活肿瘤内大量新血管生成并调节血管的通透性, 以支持 HCC 的生长、迁移和侵袭<sup>[21]</sup>。Zhao 等建立了耐仑伐替尼的 HCC 细胞系, 发现 VEGFR2 表达的恢复并激活其下游 RAS/MEK/ERK 信号通路, 从而介导对仑伐替尼的耐药性<sup>[22]</sup>。

### 3.2.3 成纤维细胞生长因子受体 (FGFR)

成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 在多种癌症的细胞增殖、分化、迁移和凋亡等过程中起着至关重要的作用。FGFR 是仑伐替尼的经典靶点。然而, 有研究表明, 仑伐替尼的长期治疗会导致构象改变, 从而降低对靶点的攻击, 造成下游通路重新激活<sup>[23]</sup>。

### 3.2.4 Wnt/ $\beta$ -catenin

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路有促进癌细胞异常生长、诱导上皮-间质转化 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)、赋予癌细胞干细胞化转变的作用<sup>[24]</sup>。有研究表明, THOC2 基因高表达可能导致 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路激活, 从而参与调控肝癌对仑伐替尼的耐药<sup>[25]</sup>。此外, 干扰素调节因子 2 (interferon regulatory factor 2, IRF2) 的上调<sup>[26]</sup>和卷曲受体 10 (frizzled class receptor 10, FZD10)<sup>[27]</sup>通过影响  $\beta$ -catenin 从而增强了 HCC 的耐药性。

## 4 结论及展望

肝细胞癌作为全球性健康威胁, 在我国形势尤为严峻。尽管诊断与治疗手段不断进步, 但因起病隐匿、医疗资源分布不均及术后高复发率等问题, 其治疗仍面临诸多挑战。转化治疗作为新兴策略, 为中晚期肝癌患者带来手术机会, 意义重大。仑伐替尼等靶向药物及免疫治疗的应用提升了治疗效果, 但耐药问题限制了进一步发展。未来, 需深化精准医疗, 开发更有效的联合治疗方案, 深入研究耐药机制以克服耐药问题, 同时提升早期诊断技术, 推动肝癌治疗向精准、个体化方向发展, 为患者带来更多希望。

## 参考文献

- [1] Han BF, Zheng RS, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Journal of the National Cancer Center.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南 (2024 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2024,40(5):893-918.
- [3] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 原发性肝癌转化及围手术期治疗中国专家共识 (2024 版) [J]. 中华消化外科杂志, 2024,23(4):492-513.
- [4] Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. [J]. Journal of hepatology, 2022, 76(3): 681-693.
- [5] 陈琪栋, 梁军波. 肝细胞癌根治性切除术后无复发生存时间和总生存的影响因素 [J]. 临床医学进展, 2024,14(4): 2268-2273.
- [6] Zhang W, Liu C, Tan YF, et al. Role of liver resection in treating intermediate and advanced stage adolescent and young adult hepatocellular carcinoma patients: A propensity-matching cohort study [J]. Int J Surg, 2018, 54(Pt A): 259-264.
- [7] 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]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(1):1-20.
- [8] 李雪瑞, 李俊锋, 张雯雯, 等. 免疫联合靶向序贯外科根治性手术方案治疗初始不可切除肝细胞癌的远期疗效 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2024,30(1):9-14.
- [9] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 北京医学会外科学分会肝脏学组等. 基于免疫联合靶向方案的晚期肝细胞癌转化治疗中国专家共识 (2021 版) [J]. 中华肝胆外科杂志, 2021,27(4):241-251.
- [10] Zhu XD, Huang C, Shen YH, et al. Downstaging and resection of initially unresectable hepatocellular carcinoma with tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody combinations [J]. Liver Cancer, 2021,10(4):320-329.
- [11] Park J.W., Chen M., Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: The BRIDGE Study [J]. Liver Int, 2015,35:2155-2166.
- [12] Fan W, Zhu B, Chen S, et al. Kuang M, Peng Z. Survival in Patients With Recurrent Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: Sorafenib Plus TACE vs TACE Alone Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Oncol, 2024,10(8):1047-1054.
- [13] LIU JF, LI Z, ZHANG WG, et al. Comprehensive treatment of trans-arterial chemoembolization plus lenvatinib followed by camrelizumab for advanced hepatocellular carcinoma

- patients[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:709060.
- [14] KE Q, XIN FL, FANG HP, et al. The significance of transarterial chemo(embolization)combined with tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors for unresectable hepatocellular carcinoma in the era of systemic therapy:A systematic review[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:913464.
- [15] MATSUKI M, HOSHI T, YAMAMOTO Y, et al. Lenvatinib inhibits angiogenesis and tumor fibroblast growth factor signaling pathways in human hepatocellular carcinoma models[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(6):2641-2653.
- [16] Kimura T, Kato Y, Ozawa Y, et al. Immunomodulatory activity of lenvatinib contributes to antitumor activity in the Hepa1-6 hepatocellular carcinoma model[J]. *Cancer Sci*, 2018,109(12):3993-4002.
- [17] Kudo M, Finn R S, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018,391(10126):1163-1173.
- [18] Qin Y, Han S, Yu Y, et al. Lenvatinib in hepatocellular carcinoma: Resistance mechanisms and strategies for improved efficacy[J]. *Liver Int*, 2024,44(8):1808-1831.
- [19] Bai X, Sun P, Wang X, Long C, Liao S, Dang S, Zhuang S, Du Y, Zhang X, Li N, He K, Zhang Z. Structure and dynamics of the EGFR/HER2 heterodimer[J]. *Cell Discov*, 2023, 9(1): 18.
- [20] Jin HJ, Shi YP, LV YY, et al. EGFR activation limits the response of liver cancer to lenvatinib[J]. *Nature*, 2021, 595(7869):730-734.
- [21] 蒋文军.LINC00511 与血管内皮生长因子受体 VEGFR1 和 VEGFR2 促进三阴性乳腺癌肿瘤血管生成及其临床相关性研究[D].右江民族医学院,2024.
- [22] Zhao ZW, Zhang DK, Wu FZ, et al. Sophoridine suppresses lenvatinib-resistant hepatocellular carcinoma growth by inhibiting RAS/MEK/ERK axis via decreasing VEGFR2 expression[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(1):549-560.
- [23] BYRON SA, CHEN HB, WORTMANN A, et al. The N550K/H mutations in FGFR2 confer differential resistance to PD173074, dovitinib,and ponatinib ATP-competitive inhibitors[J]. *Neoplasia*, 2013, 15(8):975-988.
- [24] 陈锦浩,曹智,陈家诚,等.Wnt/ $\beta$ -catenin 通路调控铁死亡在肝癌中的研究进展[J].*海南医学院学报*,2024,30(14):1104-1110.
- [25] 陈家诚,刘路政,陈良,等.肝癌细胞仑伐替尼耐药的基因筛选及其通路研究[J].*肝胆胰外科杂志*,2022,34(03):157-163.
- [26] GUO YR, XU J, DU Q, et al. IRF2 regulates cellular survival and Lenvatinib-sensitivity of hepatocellular carcinoma(HCC)through regulating  $\beta$ -catenin[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(6):101059.
- [27] Wang JH, Yu HM, Dong W, et al. N6-methyladenosine-mediated up-regulation of FZD10 regulates liver cancer stem cells' properties and lenvatinib resistance through WNT/ $\beta$ -catenin and hippo signaling pathways[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(6):990-1005.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS