



肝细胞癌仑伐替尼耐药机制与新治疗策略

奇卓然, 杜晓静, 杨毕伟, 曹鑫, 夏景林

引用本文:

奇卓然, 杜晓静, 杨毕伟, 曹鑫, 夏景林. 肝细胞癌仑伐替尼耐药机制与新治疗策略[J]. 中国临床医学, 2023, 30(2): 335-024-1.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20220071>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

舒尼替尼和索拉非尼一线治疗转移性肾细胞癌的疗效评估和比较

Comparison between the efficacy of sunitinib and sorafenib in the first-line therapy on metastatic renal cell carcinoma

中国临床医学. 2018, 25(3): 327-332 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171057>

高表达CXCR4可通过乳酸脱氢酶A磷酸化诱导肺腺癌细胞产生吉非替尼耐药

Overexpression of CXCR4 induces resistance to gefitinib in lung adenocarcinoma cells via enhancing lactate dehydrogenase A phosphorylation

中国临床医学. 2021, 28(3): 408-415 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210068>

安罗替尼联合化疗治疗晚期软组织肉瘤的近期疗效及安全性分析

The short-term efficacy and safety of anlotinib combined with chemotherapy in treatment of advanced soft tissue sarcoma

中国临床医学. 2019, 26(3): 378-381 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190054>

血管内近程放疗联合经动脉化疗栓塞及索拉非尼治疗肝细胞肝癌合并门脉主干癌栓的疗效分析

Efficacy analysis of combined endovascular brachytherapy, sorafenib, and transarterial chemoembolization therapy for hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus

中国临床医学. 2019, 26(1): 46-52 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180112>

安罗替尼治疗前后非小细胞肺癌患者锁骨上转移淋巴结超声影像特征分析

Ultrasound image characteristic analysis of non-small cell lung cancer patients with supraclavicular lymph node metastasis before and after treatment with anlotinib

中国临床医学. 2020, 27(3): 410-413 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200349>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20220071

· 综 述 ·

肝细胞癌仑伐替尼耐药机制与新治疗策略



奇卓然^{1,3,5}, 杜晓静², 杨毕伟¹, 曹 鑫³, 夏景林^{1,4*}

1. 复旦大学附属中山医院肝癌研究所, 上海 200032
2. 复旦大学附属闵行医院消化内科, 上海 201199
3. 复旦大学附属中山医院实验研究中心, 上海 200032
4. 温州医科大学附属第一医院, 温州 325000
5. 复旦大学附属中山医院消化内科, 上海 200032

引用本文 奇卓然, 杜晓静, 杨毕伟, 等. 肝细胞癌仑伐替尼耐药机制与新治疗策略[J]. 中国临床医学, 2023, 30(2): 335-342. QI Z R, DU X J, YANG B W, et al. Lenvatinib in hepatocellular carcinoma: resistance mechanism and novel treatment strategy[J]. Chin J Clin Med, 2023, 30(2): 335-342.

[摘要] 仑伐替尼是继索拉非尼之后 FDA 首次批准的晚期肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 一线用药, 临床研究显示其疗效与索拉非尼相当, 并在某些方面更具优势。然而, 伴随仑伐替尼的大规模使用, 近年来其临床耐药问题也引起高度关注。表皮生长因子受体 (EGFR) 激活、成纤维细胞生长因子受体 1 (FGFR1) 过表达及 HCC 中肿瘤干细胞出现等为仑伐替尼耐药的重要原因。面对仑伐替尼耐药, 一些创新性研究也取得了积极进展, 如仑伐替尼联合免疫检查点抑制剂经临床试验证实具有良好疗效, 成为新兴的 HCC 治疗策略。本文总结了近年关于仑伐替尼耐药机制及创新性应对策略的研究成果, 为 HCC 患者进行仑伐替尼治疗提供新的参考。

[关键词] 肝细胞癌; 仑伐替尼; 耐药机制; 治疗策略

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A

Lenvatinib in hepatocellular carcinoma: resistance mechanism and novel treatment strategy

QI Zhuo-ran^{1,3,5}, DU Xiao-jing², YANG Bi-wei¹, CAO Xin³, XIA Jing-lin^{1,4*}

1. Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
2. Department of Gastroenterology, Minhang Hospital, Fudan University, Shanghai 201199, China
3. Biomedical Research Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
4. The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China
5. Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] As an important first-line drug for advanced hepatocellular carcinoma (HCC), lenvatinib shows non-inferior therapeutic effects to sorafenib as well as better performance in certain aspects. However, lenvatinib resistance emerged eventually as most other anticancer drugs. Epidermal growth factor receptor (EGFR) bypass activation, the overexpression of fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) and the appearance of cancer stem cells in HCC are the causes of lenvatinib resistance. Lenvatinib combined with immune checkpoint inhibitors (ICIs) has been proven to have good efficacy in clinical trials. This review summarizes the new research findings on the mechanism of lenvatinib resistance and new strategies for improving the efficacy of lenvatinib in recent years, which could be helpful for treatment of HCC patients with lenvatinib.

[Key Words] hepatocellular carcinoma; lenvatinib; resistance mechanism; treatment strategy

肝癌是全球第 6 大癌种和第 4 大癌症相关死亡原因^[1], 发病率在全球范围内呈上升趋势^[2-3]。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 作为肝癌的常见形式, 约占肝癌发病总数的 90%^[4]。索

[收稿日期] 2022-01-02 **[接受日期]** 2022-05-08

[基金项目] 国家自然科学基金 (81972233). Supported by National Natural Science Foundation of China (81972233).

[作者简介] 奇卓然, 硕士生. E-mail: qizhuoran@vip.qq.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: xia.jinglin@zs-hospital.sh.cn

拉非尼 (sorafenib)、仑伐替尼 (lenvatinib) 及瑞戈非尼 (regorafenib) 是晚期 HCC 的标准治疗方法^[5]。仑伐替尼作为一种多受体口服小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI), FDA 于 2018 年 8 月正式批准其用于晚期 HCC 系统治疗, 是继索拉非尼之后十多年来首次获批用于晚期 HCC 一线治疗的新药^[4]。多项临床试验^[4,6]表明, 仑伐替尼在未经治疗的晚期 HCC 患者中的疗效不劣于索拉非尼, 可提供更长的总生存期 (overall survival, OS) 及无进展生存期 (progression free survival, PFS)^[7]。2021 年, REFLECT 研究 (NCT01761266) 发现, 在临床健康相关生活质量获益层面仑伐替尼效果优于索拉非尼^[8]。然而, 在临床应用中研究人员逐渐发现仑伐替尼的原发性耐药或适应性耐药仍然存在, 耐仑伐替尼的 HCC 细胞呈现出增殖及侵袭能力增强的特性^[9], 阻碍了晚期 HCC 的治疗^[10-12]。因此, 探讨仑伐替尼耐药的潜在机制具有一定的必要性, 有助于新型治疗策略的制定。

1 仑伐替尼的作用机制

1.1 抑制肿瘤血管生成 肿瘤血管生成成为肿瘤细胞提供其生长及转移必须的营养物质及氧气, 主要由血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 调节^[13]。异常激活的成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 信号也可促进肿瘤血管生成和进展, 并直接促进细胞的增殖^[14]。血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 及成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 常在 HCC 细胞中高度表达, 后者可能通过旁分泌或自分泌机制调节 HCC 细胞增殖^[15-17]。

仑伐替尼作为一种多靶点 TKI, 对于 VEGF 通路和 FGF 通路具有较强的抑制活性^[15,18], 可抑制 VEGFR 1~3、FGFR 1~4。仑伐替尼相较于索拉非尼可更有效抑制 VEGFR^[19] 及 FGFR4^[20], 同时仑伐替尼可显著抑制 FGFR1~4 底物的磷酸化并降低细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 1/2 的磷酸化^[18], 实现更好的血管生成抑制效果。在部分索拉非尼耐药 FGFR4 表达的 HCC 细胞株中, 仑伐替尼能够

抑制 FGFR4-ERK 通路, 克服索拉非尼耐药^[21]。仑伐替尼同时可有效抑制血小板衍生生长因子受体 α 进一步抑制肿瘤血管生成。临床前研究^[18,22]表明, 仑伐替尼有高效的抗血管生成活性, 在 HCC 患者肿瘤的异种移植模型中可有效降低肿瘤微血管密度。

1.2 抑制 RET 信号通路 原癌基因 RET 通过突变或染色体重排激活下游信号通路, 促进肿瘤细胞增殖^[23]。仑伐替尼经证实可在体外及体内阻断 RET 的磷酸化抑制细胞增殖^[24], 仑伐替尼通过抑制 RET 下游信号 (RAS/MAPK、PI3K/AKT) 在 RET 基因融合的 HCC 模型中表现出抗肿瘤活性^[25]。

1.3 免疫调节活性 仑伐替尼具有一定的免疫调节活性, 在免疫功能正常的小鼠中表现出相较于索拉非尼更有效的抗肿瘤活性^[26], 可减少 HCC 肿瘤相关巨噬细胞的浸润并增加活化 CD8⁺T 细胞百分比^[27], 并通过抑制 VEGFR 进一步增加 CD8⁺T 细胞的活性^[28]。此外, 仑伐替尼可作为助剂增强肿瘤浸润自然杀伤细胞的激活来提高肿瘤免疫治疗的效果^[29]。仑伐替尼与免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 具有协同作用, 仑伐替尼联合抗程序性细胞死亡受体 1 (programmed cell death-1, PD-1) 抗体可通过干扰素信号通路显示出增强的抗肿瘤活性^[27], 显著减少肿瘤体积^[26]。

2 仑伐替尼耐药机制的探索

仑伐替尼作为一种治疗 HCC 的新兴一线疗法, 可抑制肿瘤血管生成并调节肿瘤微环境免疫活性。然而, 临床应用中仑伐替尼耐药情况的出现不可避免, 因此, 研究仑伐替尼耐药机制、探索仑伐替尼耐药的生物标志物成为近几年的研究热点^[30]。

2.1 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 激活 基于大多数 HCC 细胞系对于仑伐替尼具有固有耐药的事实, 一项基于 CRISPR-Cas9 基因筛选的研究^[31]发现, 耐药细胞株均呈现 EGFR 高水平表达。而抑制 EGFR 能有效逆转 HCC 细胞对于仑伐替尼的固有耐药。进一步的机制研究^[32]发现, 仑伐替尼对于 FGFR 的抑制导致 EGFR-PAK2-ERK5 信号轴的反馈激活进而产

生耐药, EGFR 抑制可阻断该信号轴实现耐药逆转。

2.2 FGFR1 过表达 FGFR1 的过表达与晚期 HCC 进展相关^[33], FGFR1 高表达的 HCC 细胞对仑伐替尼存在抗性, 过表达的 FGFR1 诱导 HCC 细胞中 AKT/mTOR/ERK 信号的激活导致仑伐替尼耐药, 而下调 FGFR1 及其下游 AKT/mTOR/ERK 表达的抑制剂能恢复 HCC 细胞对仑伐替尼的敏感性^[34]。因此, HCC 细胞中 FGFR1 的过表达是仑伐替尼耐药的原因之一。

2.3 FGF19 抑制 HCC 小鼠模型中, 仑伐替尼选择性作用于表达 FGF19 的肿瘤, 而 FGF19 的抑制会产生仑伐替尼抗性。长期暴露于仑伐替尼的 HCC 耐药细胞系呈现 FGF19 的下调。进一步蛋白质组及分泌组分析发现, 血清唾液酸转移酶 1 作为 FGF19 正调控的肿瘤衍生分泌蛋白, 其水平与肿瘤 FGF19 表达正相关^[35]。因此, FGF19 及唾液酸转移酶 1 低表达的 HCC 细胞呈现仑伐替尼耐药。

2.4 磷酸甘油酸脱氢酶 (phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH) 的表达 PHGDH 作为丝氨酸合成途径中的第一个限速酶, 是仑伐替尼耐药性的关键性驱动因素。作为 TKI 家族的一员, 仑伐替尼与索拉非尼及瑞戈非尼相似, TKI 的应用会诱导 HCC 细胞丝氨酸合成途径中关键酶 PHGDH、磷酸丝氨酸氨基转移酶 1 (phosphoserine aminotransferase 1, PSAT1) 及磷酸丝氨酸磷酸酶 (phosphoserine phosphatase, PSPH) 表达上调, 从而激活丝氨酸合成, 导致仑伐替尼耐药。而 PHGDH 的功能抑制会提高活性氧水平并在 TKI 应用的条件下诱导 HCC 细胞凋亡, 实现仑伐替尼耐药的逆转^[36]。

2.5 线粒体自噬增强 线粒体生物发生和线粒体自噬的失调对于维持致癌信号通路至关重要。线粒体内膜蛋白 STOML2 (stomatin-like protein 2) 在 HCC 细胞中表达增加, 其上调促进 HCC 细胞的增殖、迁移及侵袭并富集于自噬相关途径。仑伐替尼作用于 HCC 引起缺氧诱导因子 1 α 上调并增加 STOML2 的表达。当 STOML2 下调时, HCC 细胞对于仑伐替尼的敏感性提高。因此, 线粒体自噬的激活为仑伐替尼耐药的可能原因之一^[37]。

2.6 表达程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell

death ligand 1, PD-L1) 的中性粒细胞增加 肿瘤来源的乳酸通过 MCT1/NF- κ B/COX-2 通路诱导中性粒细胞上 PD-L1 的表达, 表达 PD-L1 的中性粒细胞可降低 T 细胞的细胞毒性。而仑伐替尼可诱导肿瘤微环境中 CXCL2 及 CXCL5 的分泌并增加中性粒细胞募集, 进入肿瘤微环境后, 中性粒细胞向 N2 表型极化, PD-L1 的表达上调, 导致仑伐替尼耐药^[38]。

2.7 肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) /c-MET 轴激活 HGF 可降低仑伐替尼对 c-MET 高表达 HCC 细胞的抗增殖、促凋亡和抗侵袭作用, 但对 c-MET 低表达 HCC 细胞无显著影响。此外, HGF/c-MET 激活下游 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 通路并促进 HCC 细胞中的上皮间质转化, 进一步引起仑伐替尼耐药^[10]。

2.8 肿瘤干细胞 (cancer stem cell, CSC) 耐药 CSC 模型已在包括 HCC 在内的各种实体瘤中得到验证^[39]。CD44、CD133 及 CD73 作为 HCC 中 CSC 的表面标志物, 对于 CSC 自我更新、分化和新肿瘤的产生至关重要。CD44 及 CD133 与 HCC 不良预后相关, 研究^[40]发现仑伐替尼、FGF2 及 FGF19 通过抑制 FGFR1~3 信号转导以减少 HCC 中的 CSC, 而 CD133 阳性的细胞则呈现出更多的仑伐替尼耐药现象^[41]。过表达 CD73 的 HCC 细胞对仑伐替尼具有显著的耐药性, 且纯化的 CD73⁺细胞与 CD73⁻细胞相比表现出更高的耐药性^[42]。

2.9 其他耐药原因 基于不同分化程度 HCC 细胞株的研究^[43]发现, 仑伐替尼在 p53 突变及低线粒体呼吸的中分化 (SNU423) 至低分化 (SNU449) 的 HCC 细胞中疗效更好, 而在高分化的细胞株 (HepG2、Hep3B 及 Huh7) 中效果较差, 仑伐替尼在高分化的 HCC 类型中可能存在耐药情况。

长期暴露仑伐替尼的 HCC 耐药细胞株, 与亲代细胞相比 VEGFR2 升高, 下游 RAS/MEK/ERK 信号通路激活。进一步的研究^[44]发现, ETS-1 正向调节 VEGFR2 表达, 而 ETS-1 的激活促进了 FOX:ETS 基序与 VEGFR2 的第一个内含子增强子结合, 从而增强 VEGFR2 表达。敲除 ETS-1 可逆转仑伐替尼耐药细胞株的耐药性, 因此 ETS-1 是导

致 VEGFR2 介导的仑伐替尼耐药的原因^[45]。

在代谢层面,肉碱缺失及其引起的异常三磷酸腺苷合成可能是仑伐替尼治疗期间疗效变差的原因^[46],同时,支链氨基酸含量的维持对于仑伐替尼发挥作用也必不可少^[47-48]。此外,Lnc-RNA MT1JP 及抗凋亡蛋白 BCL2L2 在仑伐替尼耐药细胞中也被发现上调并抑制凋亡信号通路^[49]。

3 治疗策略

除研究耐药机制外,仑伐替尼临床耐药问题的另一个解决方案是寻找新治疗策略来克服或者改善耐药性,更好地实现仑伐替尼的精准医疗并避免患者不必要的治疗风险。

3.1 针对耐药机制的克服 鉴于 EGFR 抑制可逆转 HCC 仑伐替尼固有耐药,仑伐替尼联合 EGFR 抑制剂吉非替尼 (gefitinib) 的一项临床试验 (NCT04642547) 证实了其临床意义,对于 50% EGFR 高表达的晚期 HCC 患者,该联合治疗可能成为一种有希望的治疗策略^[32]。

针对仑伐替尼耐药细胞自噬增强的情况,体外实验^[37]证实仑伐替尼与线粒体自噬抑制剂羟氯喹联合治疗 (仑伐替尼 5 mg/kg+羟氯喹 50 mg/kg) 的效果优于仑伐替尼高剂量 (10 mg/kg) 治疗。

肿瘤来源的乳酸通过 MCT1/NF- κ B/COX-2 通路诱导中性粒细胞上 PD-L1 上调引起仑伐替尼耐药。因此,降低肿瘤微环境中的乳酸水平以及 COX-2 抑制剂联合仑伐替尼可能成为逆转耐药的可行方案^[38]。

HCC 中 CSC 存在并引起仑伐替尼耐药^[42]。靶向 CSC 表面标志物 CD73 或消除 CD73⁺细胞是逆转仑伐替尼耐药的策略。在 CSC 干性维持中,Hedgehog 信号转导具有重要作用,Hedgehog 信号抑制剂 GANT61 可抑制 CD133 及 Hedgehog 信号的上调,在体内及体外对于仑伐替尼耐药细胞株细胞活力及恶性特征具有良好的抑制作用^[41]。特异性 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗剂西仑吉肽联合仑伐替尼可在 POSTN (CSC 干性基因) 表达的 HCC 中逆转仑伐替尼的耐药^[50]。同时靶向 HCC 中 CSC 的其他相关药物 (如 sulfarotene 等)^[51] 是否能够有效逆转仑伐替尼耐药也值得进一步研究。

在其他耐药机制研究方面,因部分仑伐替尼耐药 HCC 存在 HGF 诱导的耐药情况,c-MET 抑制剂 PHA-665752 可逆转此种形式的耐药^[10]。靶向丝氨酸合成途径限速酶 PHGDH 的抑制剂 NCT-503 与仑伐替尼的联合应用也可成为克服仑伐替尼耐药的可行策略^[36]。

3.2 ICI 的联合应用 ICI 是当前免疫治疗的主流,仑伐替尼与 ICI 的联合应用能够有效提高二者的作用效果^[52],是一种有前景的 HCC 治疗策略。近年关于其联合机制的探索发现,仑伐替尼不仅可以抑制肿瘤血管生成,还可以增加免疫微环境中 T 淋巴细胞的浸润^[53-54]。ICI 需要在 T 淋巴细胞浸润的条件下发挥作用,而仑伐替尼可以调节肿瘤免疫微环境,与抗 PD-1 抗体联合使用时可增强抗 PD-1 抗体的抗肿瘤活性^[26-27]。同时,仑伐替尼可影响 PD-L1 的表达,实时荧光定量 PCR 结果表明,仑伐替尼组 PD-L1 的 mRNA 表达显著高于对照组^[52],可产生更好的免疫抑制效果。

仑伐替尼联合 PD-1 抗体派姆单抗 (pembrolizumab) 在临床试验中显示出抗肿瘤能力,并有较好的安全性与耐受性^[55]。2019 年 7 月,FDA 根据 KEYNOTE-524 研究 (NCT03006926) 结果首次宣布批准仑伐替尼与派姆单抗的联合疗法用于治疗 HCC^[55-56]。此后,仑伐替尼与派姆单抗联合作为一线治疗在 100 例不可切除的 HCC 患者中的 I b 期试验^[55]表明,mRECIST 的持久客观放射学反应为 46%,中位 PFS 为 9.5 个月,中位 OS 为 22 个月,11% 的患者肿瘤完全消失并达到完全缓解。在一项 I 期试验^[55]中,仑伐替尼联合派姆单抗疾病控制率为 88%,优于贝伐单抗 (抗血管生成抑制剂) 与阿特珠单抗 (抗 PD-L1 抗体) 的组合 (53%),并呈现出中位 OS 22 个月这一显著的效果。评估仑伐替尼与派姆单抗联合用药安全性和有效性的 III 期多中心随机双盲 LEAP-002 试验 (NCT0373593) 也正在进行。新的研究 (NCT03418922)^[57]结果显示,仑伐替尼与纳武单抗 (nivolumab) 联合的治疗效果略优于仑伐替尼与派姆单抗的组合^[12],这也为仑伐替尼与 ICI 提供了新的可行方式。

3.3 与其他药物的联合应用 基于仑伐替尼耐药

HCC 细胞中出现的 FGFR1 过表达情况, 氧果芸香碱作为一种从轮状星瓢虫中提取的生物碱^[58]可抑制过表达 FGFR1 的 HCC 细胞的增殖并诱导其凋亡, 并进一步下调 FGFR1 表达及抑制 AKT/mTOR/ERK 信号通路使此类细胞对于仑伐替尼治疗敏感^[34]。另一项关于苦豆种子中提取的天然生物活性碱——槐定碱的体内和体外研究^[45]发现, 槐定碱可以明显抑制仑伐替尼耐药 HCC 增殖并逆转其耐药性, 二者均为仑伐替尼耐药情况的 HCC 治疗提供了可行方案。

在晚期 HCC 患者治疗的过程中, 仑伐替尼常因副作用的产生而需要减少初始剂量, 是否存在一种药物联合方式可弥补初始剂量的减少值得研究。2021 年, 一项研究^[59]证实血管紧张素 - II 受体阻滞剂氯沙坦与仑伐替尼联合在后者低剂量时增强了其细胞抑制和血管抑制作用, 体内及体外实验均达到常规剂量的效果。因此, 仑伐替尼与氯沙坦联合治疗可能成为患者仑伐替尼标准剂量不耐受的可行选择。

其余药物如 Aurora A 抑制剂 alisertib^[60]、核苷酸结合寡聚化结构域 2 (nucleotide binding oligomerization domain 2, NOD2) 激活剂^[61]均可增强仑伐替尼对于 HCC 治疗的敏感性。

3.4 药物递送方式 小鼠 HCC 模型研究^[62]发现, 聚乳酸-乙醇酸 (PLGA)-聚乙二醇 (PEG)-氨乙基茴香酰胺 (AEAA) 纳米颗粒 (NP) 靶向共递送仑伐替尼可显著延长 HCC 晚期小鼠的存活时间。实现仑伐替尼的靶向递送可能有效改善仑伐替尼疗效。

3.5 联合放射治疗 HCC 皮下瘤小鼠模型中, 仑伐替尼比索拉非尼更早、更有效地诱导血管正常化并改善 HCC 的瘤内微环境, 这些变化增加了肿瘤的放射敏感性。仑伐替尼联合放射治疗有效抑制了肿瘤生长及瘤内血管生成, 联合用药组比单用仑伐替尼组出现了更多的肿瘤坏死区域及 Ki-67 阳性细胞^[63]。因此, 联合放射治疗能够有效提高仑伐替尼治疗 HCC 的能力。

4 总结与展望

仑伐替尼的一线临床应用对于晚期 HCC 患者

而言无疑是一大福音。然而在临床应用中, 仑伐替尼的耐药性也普遍存在, 固有性耐药及获得性耐药均成为患者临床获益的一大阻碍。因此, 探究仑伐替尼的耐药原因并给予针对性的措施无疑是实现晚期 HCC 患者进一步精准医疗的有效策略。

近 3 年来关于仑伐替尼在 HCC 中耐药机制的研究层出不穷: EGFR 的激活, FGFR1 的过表达, FGF19 的抑制; 氨基酸合成途径中 PHGDH 的表达; 肿瘤线粒体自噬的增强; 肿瘤微环境中中性粒细胞 PD-L1 表达的增加; HGF/c-MET 轴激活以及 HCC 肿瘤干细胞的出现均为仑伐替尼固有性耐药或获得性耐药出现的原因。针对以上机制的靶向抑制剂/激活剂的体内与体外研究均发现其逆转仑伐替尼耐药的能力。因此, 进一步探索仑伐替尼耐药的深层原因具有重要的基础研究与临床意义。

HCC 仑伐替尼相关新治疗策略方面, 除逆转仑伐替尼耐药的相关研究外, 联合 ICI 的临床试验探索有着令人欣喜的效果。仑伐替尼联合派姆单抗在临床预后方面呈现出优于贝伐单抗联合阿特珠单抗的结果。同时, 仑伐替尼联合纳武单抗在初步的临床实践中更是表现出了优于与派姆单抗联合的效果。而与其他生物碱类药物及氯沙坦的联合应用也进一步提高了仑伐替尼的疗效甚至可逆转仑伐替尼的耐药。改变仑伐替尼的传统递送方式实现药物靶向释放及联合放射治疗均能有效提高仑伐替尼的作用效果。

然而, HCC 中仑伐替尼耐药性的克服是一个漫长而充满挑战的过程, 这也是几乎每一种药物都会面临的临床应用考验。如何实现仑伐替尼的精准应用, 如何在仑伐替尼耐药出现时靶向逆转耐药, 如何在应用仑伐替尼时进一步提高其作用效果, 这是研究者所面临的问题。只有更好地解决这些问题, 才能够更好地造福更多晚期 HCC 患者。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. 2020[EB/OL]. [2021-12-20]. <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>, 2020.
- [2] LLOVET J M, ZUCMAN-ROSSI J, PIKARSKY E, et

- al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16018.
- [3] VILLANUEVA A. Hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1450-1462.
- [4] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 6.
- [5] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1301-1314.
- [6] 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.
- [7] KUDO M, UESHIMA K, CHAN S, et al. Lenvatinib as an initial treatment in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma beyond up-to-seven criteria and child-pugh a liver function: a proof-of-concept study[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8): 1084
- [8] VOGEL A, QIN S, KUDO M, et al. Lenvatinib versus sorafenib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: patient-reported outcomes from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(8): 649-658.
- [9] AO J, CHIBA T, SHIBATA S, et al. Acquisition of mesenchymal-like phenotypes and overproduction of angiogenic factors in lenvatinib-resistant hepatocellular carcinoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 549: 171-178.
- [10] FU R, JIANG S, LI J, et al. Activation of the HGF/c-MET axis promotes lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma cells with high c-MET expression[J]. *Med Oncol*, 2020, 37(4): 24.
- [11] JI L, LIN Z, WAN Z, et al. MiR-486-3p mediates hepatocellular carcinoma sorafenib resistance by targeting FGFR4 and EGFR[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 250.
- [12] AL -SALAMA Z T, SYED Y Y, SCOTT L J. Lenvatinib: a review in hepatocellular carcinoma [J]. *Drugs*, 2019, 79(6): 665-674.
- [13] LEE S H, JEONG D, HAN Y S, et al. Pivotal role of vascular endothelial growth factor pathway in tumor angiogenesis[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2015, 89(1): 1-8.
- [14] TURNER N, GROSE R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(2): 116-129.
- [15] ZHAO Y, ZHANG Y N, WANG K T, et al. Lenvatinib for hepatocellular carcinoma: from preclinical mechanisms to anti-cancer therapy[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(1): 188391.
- [16] SANDHU D S, BAICHO E, ROBERTS L R. Fibroblast growth factor signaling in liver carcinogenesis[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3): 1166-1173.
- [17] OGASAWARA S, YANO H, IEMURA A, et al. Expressions of basic fibroblast growth factor and its receptors and their relationship to proliferation of human hepatocellular carcinoma cell lines [J]. *Hepatology*, 1996, 24(1): 198-205.
- [18] 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.
- [19] YAMAMOTO Y, MATSUI J, MATSUSHIMA T, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage[J]. *Vasc Cell*, 2014, 6: 18.
- [20] YAMAUCHI M, ONO A, ISHIKAWA A, et al. Tumor fibroblast growth factor receptor 4 level predicts the efficacy of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, 11(5): e00179.
- [21] SHI T, IWAMA H, FUJITA K, et al. Evaluating the effect of lenvatinib on sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 13071.
- [22] OGASAWARA S, MIHARA Y, KONDO R, et al. Antiproliferative effect of lenvatinib on human liver cancer cell lines *in vitro* and *in vivo*[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(11): 5973-5982.
- [23] ROMEI C, CIAMPI R, ELISEI R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(4): 192-202.
- [24] TOHYAMA O, MATSUI J, KODAMA K, et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models[J]. *J Thyroid Res*, 2014, 2014: 638747.
- [25] OKAMOTO K, KODAMA K, TAKASE K, et al. Antitumor activities of the targeted multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) against RET gene fusion-driven tumor models[J]. *Cancer Lett*, 2013, 340(1): 97-103.
- [26] 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.
- [27] KATO Y, TABATA K, KIMURA T, et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8⁺ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway [J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0212513.
- [28] VORON T, COLUSSI O, MARCHETEAU E, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8⁺ T cells in tumors[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(2): 139-148.
- [29] ZHANG Q, LIU H, WANG H, et al. Lenvatinib promotes antitumor immunity by enhancing the tumor infiltration and activation of NK cells[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(7): 1382-1395.
- [30] CATALANO M, CASADEI-GARDINI A, VANNINI G, et al. Lenvatinib: established and promising drug for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(11): 1353-1365.
- [31] HINDSON J. Lenvatinib plus EGFR inhibition for liver cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(10): 675.
- [32] JIN H, SHI Y, LV Y, et al. EGFR activation limits the response of liver cancer to lenvatinib[J]. *Nature*, 2021, 595(7869): 730-734.
- [33] JO J C, CHOI E K, SHIN J S, et al. Targeting FGFR pathway in human hepatocellular carcinoma: expressing pFGFR and pMET for antitumor activity[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(11): 2613-2622.
- [34] ZHAO Z, SONG J, ZHANG D, et al. Oxysphocarpine suppresses FGFR1-overexpressed hepatocellular carcinoma growth and sensitizes the therapeutic effect of lenvatinib[J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118642.
- [35] MYOJIN Y, KODAMA T, MAESAKA K, et al. ST6GAL1 is a novel serum biomarker for lenvatinib-susceptible FGF19-driven hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4): 1150-1161.
- [36] WEI L, LEE D, LAW C T, et al. Genome-wide CRISPR/Cas9 library screening identified PHGDH as a critical driver for sorafenib resistance in HCC[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4681.
- [37] ZHENG Y, HUANG C, LU L, et al. STOML2 potentiates metastasis of hepatocellular carcinoma by promoting PINK1-mediated mitophagy and regulates sensitivity to lenvatinib[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 16.
- [38] DENG H, KAN A, LYU N, et al. Tumor-derived lactate inhibit the efficacy of lenvatinib through regulating PD-L1 expression on neutrophil in hepatocellular carcinoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6): e002305
- [39] CHEN C, ZHAO S, KARNAD A, et al. The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 64.
- [40] SHIGESAWA T, MAEHARA O, SUDA G, et al. Lenvatinib suppresses cancer stem-like cells in HCC by inhibiting FGFR1-3 signaling, but not FGFR4 signaling [J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(1): 58-69.
- [41] HU Q, HU X, ZHANG L, et al. Targeting Hedgehog signalling in CD133-positive hepatocellular carcinoma: improving lenvatinib therapeutic efficiency[J]. *Med Oncol*, 2021, 38(4): 41.
- [42] MA X L, HU B, TANG W G, et al. CD73 sustained cancer-stem-cell traits by promoting SOX9 expression and stability in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 11.
- [43] RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ M A, CHAPRESTO-GARZÓN R, CADENAS M, et al. Differential effectiveness of tyrosine kinase inhibitors in 2D/3D culture according to cell differentiation, p53 status and mitochondrial respiration in liver cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 339.
- [44] SIMONS M, GORDON E, CLAESSEON-WELSH L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(10): 611-625.
- [45] ZHAO Z, ZHANG D, WU F, 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.
- [46] OKUBO H, ANDO H, ISHIZUKA K, et al. Carnitine insufficiency is associated with fatigue during lenvatinib treatment in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0229772.
- [47] SHIMOSE S, KOYA S, KAWAGUCHI T, et al. Impact of branched-chain amino acids and frailty on the management of lenvatinib-related fatigue in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2021, 27(4): 616-619.
- [48] ESO Y, NAKANO S, MISHIMA M, et al. Branched-chain amino acid to tyrosine ratio is an essential pre-treatment factor for maintaining sufficient treatment intensity of lenvatinib in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2020,

- 27(12): 913-921.
- [49] YU T, YU J, LU L, et al. MT1JP-mediated miR-24-3p/BCL2L2 axis promotes lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma cells by inhibiting apoptosis [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2021, 44(4): 821-834.
- [50] CHEN G, WANG Y, ZHAO X, et al. A positive feedback loop between periostin and TGF β 1 induces and maintains the stemness of hepatocellular carcinoma cells *via* AP-2 α activation [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 218.
- [51] QI F, QIN W, ZHANG Y, et al. Sulfarotene, a synthetic retinoid, overcomes stemness and sorafenib resistance of hepatocellular carcinoma via suppressing SOS2-RAS pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 280.
- [52] HUANG A, YANG X R, CHUANG W Y, et al. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 146.
- [53] LLOVET J M, MONTAL R, SIA D, et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(10): 599-616.
- [54] HUCHINSON L. Targeted therapies: Lenvatinib SELECTs survival benefit[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(9): 500.
- [55] FINN R S, IKEDA M, ZHU A X, et al. Phase I b study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26): 2960-2970.
- [56] IKEDA M, SUNG M, KUDO M, et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15 Suppl): 4076.
- [57] ZHU A X, PARK J O, RYOO B Y, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(7): 859-870.
- [58] ZHAO P, CHANG R Y, LIU N, et al. Neuroprotective effect of oxysphocarpine by modulation of MAPK pathway in rat hippocampal neurons subject to oxygen-glucose deprivation and reperfusion[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(2): 529-540.
- [59] TAKAGI H, KAJI K, NISHIMURA N, et al. The angiotensin II receptor blocker losartan sensitizes human liver cancer cells to lenvatinib-mediated cytostatic and angiostatic effects[J]. *Cells*, 2021, 10(3): 575.
- [60] HAO J, PENG Q, WANG K, et al. Antitumor effect of lenvatinib combined with alisertib in hepatocellular carcinoma by targeting the DNA damage pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6613439.
- [61] MA X, QIU Y, SUN Y, et al. NOD2 inhibits tumorigenesis and increases chemosensitivity of hepatocellular carcinoma by targeting AMPK pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(3): 174.
- [62] YU Z, GUO J, HU M, et al. Icaritin exacerbates mitophagy and synergizes with doxorubicin to induce immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(4): 4816-4828.
- [63] UNE N, TAKANO-KASUYA M, KITAMURA N, et al. The anti-angiogenic agent lenvatinib induces tumor vessel normalization and enhances radiosensitivity in hepatocellular tumors[J]. *Med Oncol*, 2021, 38(6): 60.

[本文编辑] 王 迪