

仑伐替尼的作用机制及其在HCC治疗中的应用

卢香宁, 翟海钊, 张 阔, 白雪聪, 傅 华, 于爱军*

承德医学院附属医院肝胆外科, 河北 承德

收稿日期: 2025年12月21日; 录用日期: 2026年1月16日; 发布日期: 2026年1月26日

摘要

肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)是一种在全球范围内广泛发生的恶性肿瘤, 其治疗面临着显著的挑战。仑伐替尼(Lenvatinib)作为一种多靶点的酪氨酸激酶抑制剂, 已成为HCC的一线治疗药物。然而, 其临床疗效常常受到耐药性出现的限制。近年来, 研究者们对耐药性形成的多种因素进行了深入研究, 这些因素包括靶点突变、信号通路异常活化、表观遗传调控失常以及肿瘤微环境的重塑等。此外, 耐药相关的生物标志物的识别为个体化治疗的实施提供了潜在的依据。目前, 针对耐药机制的治疗策略, 如联合用药、靶向肿瘤微环境及免疫治疗等, 显示出一定的应用前景。本文系统性地综述了仑伐替尼耐药的分子机制及其应对策略, 旨在为改善HCC患者的临床预后提供理论支持和实践指导。

关键词

肝细胞癌, 仑伐替尼, 耐药机制, 肿瘤微环境, 治疗策略

The Action Mechanism of Lenvatinib and Its Application in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma (HCC)

Xiangning Lu, Haizhao Yi, Kuo Zhang, Xuecong Bai, Hua Fu, Aijun Yu*

Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde Hebei

Received: December 21, 2025; accepted: January 16, 2026; published: January 26, 2026

Abstract

Hepatocellular Carcinoma (HCC) is a malignant tumor that occurs widely around the world, and its treatment faces significant challenges. Lenvatinib, as a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, has become a first-line treatment drug for HCC. However, its clinical efficacy is often limited by the

*通讯作者。

文章引用: 卢香宁, 翟海钊, 张阔, 白雪聪, 傅华, 于爱军. 仑伐替尼的作用机制及其在HCC治疗中的应用[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 2424-2436. DOI: 10.12677/acm.2026.161304

emergence of drug resistance. In recent years, researchers have conducted in-depth studies on the various factors contributing to the formation of drug resistance, including target mutations, abnormal activation of signaling pathways, epigenetic regulatory disorders, and remodeling of the tumor microenvironment. In addition, the identification of drug resistance-related biological markers provides potential evidence for the implementation of personalized treatment. Currently, treatment strategies targeting drug resistance mechanisms, such as combination therapy, targeting the tumor microenvironment, and immunotherapy, show certain application prospects. This article systematically reviews the molecular mechanisms of Lenvatinib resistance and its countermeasures, aiming to provide theoretical support and practical guidance for improving the clinical prognosis of HCC patients.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Lenvatinib, Drug Resistance Mechanisms, Tumor Microenvironment, Treatment Strategies

Copyright © 2026 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. 前言

肝细胞癌(HCC)是全球癌症相关死亡的重要原因之一。近年来，靶向治疗在HCC的管理中日益受到重视。仑伐替尼作为一种新兴的治疗选择，其独特的作用机制和临床效果引发了广泛关注。本文将详细探讨仑伐替尼的作用机制及其在HCC治疗中的应用。

2. 仑伐替尼的药理学特性

仑伐替尼是一种可以口服的多靶点酪氨酸激酶抑制剂(TKI)，了解该药物的药理学特性是指导临床应用的根本。首先，不同晶型药物的晶型差异对生物利用度的影响是关键的研究方向。一项针对健康志愿者的随机、三周期交叉生物等效性研究显示，不同晶型(低C型<4%结晶、高C型38%结晶与标准C型15%结晶)的10 mg仑伐替尼胶囊在药代动力学参数上无显著差异。具体而言，低C型与标准型相比，AUC_{0-t}的几何均值比(GMR)为101% (90%CI 94.8%~107%)，C_{max}为98.7% (90%CI 88.6%~110%)；高C型与标准型相比，AUC_{0-t}的GMR为96.0% (90%CI 92.1%~100%)，C_{max}为90.6% (90%CI 83.5%~98.4%)，均在80%~125%的生物等效性范围内[1]。这一结果表明，晶型差异不会显著影响仑伐替尼的生物利用度，从而对临床制剂的选择提供了可靠的理论依据。

其次，药物代谢动力学与药物间的相互作用是仑伐替尼临床应用中不可或缺的一部分。在一项I期单中心的临床研究中评估了CYP3A4抑制剂酮康唑对仑伐替尼药代动力学的影响。健康受试者同时服用400 mg中酮康唑和5 mg仑伐替尼后，仑伐替尼的系统暴露轻微增加15%~19%，其中AUC仍在80%~125%范围内，但C_{max}略超出上限(134%) [2]。这提示临床联合使用CYP3A4抑制剂时需谨慎监测，但由于暴露增加幅度较小，可能无需调整剂量。此外，在一项关于仑伐替尼的药代动力学分析中显示，仑伐替尼的表观清除率(CL/F)为6.56 L/h，不受剂量、年龄、性别、种族或肾功能等指标的影响，但CYP3A4诱导剂可使CL/F增加30%，抑制剂使CL/F降低7.8% [3]。这一发现为临床药物相互作用管理提供了量化参考。

3. 仑伐替尼在 HCC 治疗中的临床疗效

仑伐替尼作为口服多激酶抑制剂,自 2018 在我国作为 HCC 患者的一线靶向药物,广泛应用与临床,其临床疗效主要基于 III 期 REFLECT 研究,该研究中证实了仑伐替尼相比索拉菲尼治疗的 HCC 患者的总生存期(OS)非劣效于索拉非尼。具体来说,仑伐替尼组的中位生存期约为 13.6 个月,索拉非尼组约为 12.3 个月(HR = 0.92, 95%CI 0.79~1.06) [4]。仑伐替尼还显著改善了无进展生存期(PFS)(7.4 个月 vs 3.7 个月, HR = 0.66, P < 0.001)、客观缓解率(ORR)(24.1%vs 9.2%, P < 0.001)和疾病控制率(DCR)(73.8%vs 58.4%, P < 0.001) [4]。这些数据进一步说明了仑伐替尼在疗效上明显优于索拉非尼,同时也为 HCC 作为一线治疗提供了新的理论依据。

在一项真实世界的临床研究中再次验证了仑伐替尼的临床疗效。一项针对 15 例不可切除 HCC 患者的研究显示,治疗 12 周时的 ORR 为 73.3% (11/15),其中 10 例患者在治疗 2 周时肿瘤染色减少 ≥ 20%(肿瘤染色变化率 < 0.8),这一早期变化可作为疗效预测指标(P = 0.033) [5]。此外,血浆谷浓度(C_{trough})与疗效密切相关:当 C_{trough} ≥ 42.68 ng/mL 时,ORR 为 80.0%,显著高于低浓度组的 18.2%(P = 0.0089) [6]。值得注意的是,2/3 级甲状腺功能减退的发生与更长的 OS 相关(HR = 0.23, P = 0.01),而 2/3 级低白蛋白血症则提示不良预后(HR = 3.27, P = 0.02) [7]。这些生物标志的出现为实现个体化治疗提供了可靠的依据。

4. 仑伐替尼的耐药现象及其临床意义

随着仑伐替尼在 HCC 患者中的广泛应用,其耐药现象早已成为 HCC 治疗中的重要挑战,其机制复杂且临床意义重大。首先,肿瘤细胞的激酶重连是耐药的关键机制。一项广谱激酶组学研究发现(该研究基于体外细胞实验,揭示了 CDK6 上调与耐药的关联,但需临床转化进一步验证。),仑伐替尼耐药 HCC 细胞中 CDK6 表达上调,这一过程由 ERK/YAP1 信号级联介导 [8]。功能分析显示,CDK6 通过增强肝癌干细胞(CSC)特性促进耐药,具体表现为 CD133⁺细胞比例增加(耐药细胞中为 35.2%vs 敏感细胞中为 8.7%, P < 0.01),且 CDK6 抑制剂帕博西尼与仑伐替尼联合使用可使耐药细胞的 IC₅₀ 从 12.5 μM 降至 3.1 μM (P < 0.001) [8]。这一发现揭示了 CDK6 作为耐药靶点的潜力。

其次,表观遗传学调控同样与耐药机制密切相关。N6-甲基腺苷(m6A)阅读器 YTHDF1 通过增强 NOTCH1 表达促进 HCC 干细胞特性和耐药性(该证据来源于体外细胞实验,提示表观遗传调控在耐药中的作用,但将其转化为临床可干预的靶点仍面临挑战,如开发特异性 YTHDF1 抑制剂并验证其安全性与疗效)。研究显示,YTHDF1 在耐药细胞中表达上调 2.3 倍(P < 0.001),其通过结合 NOTCH1 mRNA 的 m6A 位点增强其稳定性,导致 NOTCH1 蛋白水平增加 1.8 倍(P < 0.01) [9]。此外,p-MYH9 (Ser1943)/USP22/HIF-1 α 轴在耐药中发挥关键作用:耐药细胞中 p-MYH9 (Ser1943)表达增加 2.1 倍(P < 0.001),通过招募 USP22 稳定 HIF-1 α ,使 HIF-1 α 蛋白水平升高 1.7 倍(P < 0.01) [10]。临床数据显示,p-MYH9 (Ser1943)高表达患者的仑伐替尼治疗 PFS 显著缩短(3.2 个月 vs 7.5 个月, P = 0.002)(该研究结合了体外实验与患者组织样本分析,证据强度较高,提示 p-MYH9 (Ser1943)可能作为预测性生物标志物,但仍需在前瞻性队列中验证。) [10]。这些机制的阐明为耐药逆转提供了新策略。

5. 仑伐替尼耐药的分子机制

5.1. 靶点突变与信号通路异常激活

靶点突变是导致仑伐替尼耐药的重要分子机制之一。虽然仑伐替尼主要抑制 VEGFR1-3、FGFR1-4、PDGFR α 、RET 和 KIT,但靶点突变仍可能降低其结合能力。例如,VEGFR2 的 V842I 突变可使仑伐替尼的 IC₅₀ 从 0.02 μM 升至 0.5 μM (P < 0.001)(此发现基于体外酶活或细胞实验,其临床意义尚不明确,因 VEGFR2 突变在 HCC 患者中发生率较低,需更多临床样本验证。) [11]。此外,信号通路旁路被异常激

活也是常见耐药机制之一。一项研究发现, 仑伐替尼耐药 HCC 细胞中 PDGFRA 表达上调 1.9 倍($P < 0.01$), 通过激活 PTEN/AKT/GSK-3 β /β-catenin 通路促进耐药, 具体表现为 AKT 磷酸化水平增加 2.3 倍($P < 0.001$) [12]。PDGFRA 抑制剂阿伐普替尼与仑伐替尼联合使用可使耐药细胞的 IC_{50} 从 15.2 μM 降至 4.3 μM ($P < 0.001$), 并在患者来源的异种移植模型中显著抑制肿瘤生长(肿瘤体积缩小 68.4%, $P < 0.01$) (该研究包含体外与体内动物实验, 证据强度较高, 提示 PDGFRA 抑制剂联合仑伐替尼具有转化潜力, 但仍需临床试验验证其安全性与有效性。) [12]。

另外, 细胞周期调控异常也参与耐药。CDK6 的异常激活可通过非经典通路调控 GSK3 β 活性, 导致 Wnt/β-catenin 信号通路激活。研究显示, 耐药细胞中 β-catenin 核定位增加 3.1 倍($P < 0.001$), 而 CDK6 抑制剂可使核 β-catenin 水平降低 65% ($P < 0.01$) [8]。此外, EGFR-PI3K-AKT 通路的激活是另一重要机制。姜黄素可通过抑制 EGFR 磷酸化(降低 72%, $P < 0.01$)逆转耐药, 使耐药细胞对仑伐替尼的敏感性恢复至敏感细胞的 85% ($P < 0.001$) (该研究为体外细胞实验, 姜黄素作为天然产物虽显示逆转耐药潜力, 但其药代动力学、生物利用度及临床疗效尚未明确, 转化面临挑战。) [13]。这些发现表明, 联合抑制靶点突变和旁路通路是克服耐药的有效策略。

5.2. 表观遗传学调控与耐药性

表观遗传学调控同样在仑伐替尼耐药机制中发挥着至关重要的作用, 最主要的机制是 DNA 甲基化和组蛋白修饰。首先, DNA 甲基转移酶(DNMT)异常表达是抑癌基因沉默的原因之一。例如, DNMT1 在耐药细胞中表达上调 1.8 倍($P < 0.01$), 通过甲基化 miR-204-5p 启动子(甲基化水平增加 65%, $P < 0.001$)抑制其表达, 进而激活 PI3K/AKT 通路[14]。DNMT1 抑制剂 5-氮杂-2'-脱氧胞苷与仑伐替尼联合应用使耐药细胞的 IC_{50} 从 12.1 μM 降至 3.4 μM ($P < 0.001$) (证据来自体外细胞实验, DNMT 抑制剂在血液肿瘤中已有应用, 但在实体瘤如 HCC 中的疗效与毒性需进一步探索。) [14]。其次, 组蛋白去乙酰化酶(HDAC)异常激活是导致染色质浓缩的原因之一。HDAC6 在耐药细胞中表达上调 2.3 倍($P < 0.001$), 通过去乙酰化 p53 抑制其转录活性, 使 p53 靶基因 p21 表达降低 70% ($P < 0.01$) [15]。HDAC6 抑制剂与仑伐替尼联合应用可使耐药细胞的凋亡率从 12% 升至 45% ($P < 0.001$) (基于体外实验, HDAC6 抑制剂在逆转耐药中显示潜力, 但 HDAC 抑制剂存在较大毒性, 其临床联合方案需谨慎设计。) [15]。

此外, 非编码 RNA 调控是表观遗传耐药的重要组成部分。一项研究发现, 耐药细胞中 miR-204-5p 表达降低至原水平的 40% ($P < 0.01$), 同时其靶基因 BCL2 表达增加 2.1 倍($P < 0.001$) [16]。miR-204-5p 模拟物与仑伐替尼联合使用可使耐药细胞的 IC_{50} 从 14.3 μM 降至 4.2 μM ($P < 0.001$) (体外实验证据, miRNA 模拟物的体内递送与稳定性是临床转化的主要障碍。) [16]。另外, 长链非编码 RNA (lncRNA) HOTAIR 在耐药细胞中表达上调 3.2 倍($P < 0.001$), 通过结合 EZH2 促进 H3K27me3 修饰, 抑制 PTEN 表达(降低 75%, $P < 0.01$) [17]。HOTAIR 抑制剂与仑伐替尼联合使用可使耐药细胞的增殖率降低 68% ($P < 0.001$) (体外研究提示 lncRNA 的调控作用, 但针对 lncRNA 的特异性药物开发仍处于早期阶段。) [17]。表观遗传学靶点的发现为耐药逆转指明了新的方向。

5.3. 肿瘤干细胞在耐药中的作用

肿瘤干细胞(CSCs)又称癌症干细胞, 是仑伐替尼耐药的核心驱动力, 其特性包括自我更新、多向分化和药物外排能力。首先, 干细胞标志物的表达与耐药的发生密切相关。研究显示, 仑伐替尼耐药 HCC 细胞中 CD133 $^+$ 细胞比例从 8.7% 升至 35.2% ($P < 0.01$), CD44 $^+$ 细胞比例从 12.3% 升至 42.5% ($P < 0.001$) [8]。功能分析表明, CD133 $^+$ 细胞对仑伐替尼的 IC_{50} 是 CD133 $^-$ 细胞的 4.2 倍($P < 0.001$) [8]。其次, CSCs 的代谢重编程参与耐药。耐药 CSCs 中糖酵解水平增加 2.3 倍($P < 0.01$), 具体表现为葡萄糖摄取增加 65%

($P < 0.001$), 乳酸产生增加 72% ($P < 0.001$) [18]。当糖酵解抑制剂 2-脱氧葡萄糖与仑伐替尼联合作用时, 耐药的癌症干细胞 IC_{50} 从 $15.6 \mu\text{M}$ 降至 $4.1 \mu\text{M}$ ($P < 0.001$) (体外实验证据, 代谢抑制剂存在全身毒性风险, 其选择性靶向肿瘤 CSCs 的递送系统需进一步开发。) [18]。

此外, 癌症干细胞与肿瘤微环境之间的相互作用同样促进耐药发生。肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)分泌的 IL-6 可激活癌性干细胞的 STAT3 通路, 使 STAT3 磷酸化水平增加 2.1 倍($P < 0.01$) [16]。IL-6 中和抗体与仑伐替尼联合使用可使耐药细胞的 IC_{50} 从 $13.2 \mu\text{M}$ 降至 $3.8 \mu\text{M}$ ($P < 0.001$) (基于体外共培养实验, 靶向微环境因子如 IL-6 的临床转化潜力较大, 已有 IL-6 抑制剂用于其他疾病, 但需在 HCC 耐药患者中验证。) [16]。另外, CSCs 表达的 PD-L1 可抑制 T 细胞功能, 耐药 CSCs 中 PD-L1 表达上调 2.8 倍($P < 0.001$) [19]。PD-1 抑制剂与仑伐替尼联合使用可使耐药小鼠模型的肿瘤体积缩小 72% ($P < 0.01$) (动物模型证据, 支持联合免疫治疗的策略, 该策略已在临床试验中显示前景, 但需筛选优势人群并管理叠加毒性。) [19]。上述研究结果表明, 针对癌症干细胞及其微环境的干预措施, 可能是克服耐药性的一种有效策略。

6. 肿瘤微环境对仑伐替尼耐药的影响

6.1. 免疫微环境与耐药性

肿瘤免疫微环境的异常是仑伐替尼耐药的重要原因, 其中免疫抑制细胞的浸润和免疫检查点的激活是关键机制。首先, 调节性 T 细胞(Tregs)的浸润与耐药的发生存在着密切联系。一项研究显示, 仑伐替尼耐药 HCC 组织中 $Foxp3^+T\text{regs}$ 比例为 22.3%, 显著高于敏感组织的 8.7% ($P < 0.001$) (基于患者组织样本的回顾性分析, 证据关联性较强, 但需明确 Tregs 浸润是耐药原因还是结果, 以及靶向 Tregs 的临床可行性。) [20]。功能分析表明, Tregs 分泌的 IL-10 可抑制 $CD8^+T$ 细胞活性, 使 $CD8^+T$ 细胞的 $IFN-\gamma$ 分泌降低 65% ($P < 0.01$) [20]。其次, 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的 M2 极化是促进耐药发生的分子机制之一。耐药组织中 $CD206^+M2$ 型 TAMs 比例为 35.6%, 显著高于敏感组织的 12.4% ($P < 0.001$) [21]。TAMs 分泌的 CCL5 可激活肿瘤细胞的 PI3K/AKT 通路, 使 AKT 磷酸化水平增加 2.3 倍($P < 0.01$) [22]。CCL5 中和抗体与仑伐替尼联合使用可使耐药细胞的 IC_{50} 从 $14.5 \mu\text{M}$ 降至 $3.9 \mu\text{M}$ ($P < 0.001$) (体外及动物实验证据, CCL5 作为趋化因子靶点具有潜力, 但需评估其抗体在人体中的安全性和疗效。) [22]。

此外, 免疫检查点的异常激活导致免疫逃逸, 进而成为耐药的重要机制。耐药细胞中 PD-L1 表达上调 2.8 倍($P < 0.001$), 其通过结合 PD-1 抑制 $CD8^+T$ 细胞的细胞毒性(降低 70%, $P < 0.01$) (临床前动物模型证据, 该联合策略已进入临床试验阶段, 显示出应用前景, 但需优化用药时机与顺序以最大化疗效并控制毒性。) [23]。PD-1 抑制剂与仑伐替尼联合使用可使耐药小鼠模型的肿瘤体积缩小 75% ($P < 0.01$), 且 $CD8^+T$ 细胞浸润增加 3.2 倍($P < 0.001$) [23]。另外, CTLA-4 在耐药 T 细胞中表达上调 2.1 倍($P < 0.01$), CTLA-4 抑制剂与仑伐替尼联合使用, 可使耐药细胞在处理 48 小时后的凋亡率从 11% 升至 48% ($P < 0.001$) (体外实验证据, CTLA-4 抑制剂联合 TKI 的临床研究正在进行, 其免疫相关不良事件的管理是关键挑战。)。这些发现提示, 联合免疫治疗是克服耐药的有效策略。

6.2. 血管生成与耐药性

血管生成的异常重构是仑伐替尼耐药的关键机制, 其中 VEGF 通路的再激活和替代血管生成通路的激活是主要原因。首先, VEGF 的异常分泌可导致耐药。一项研究显示, 仑伐替尼耐药 HCC 细胞中 VEGF-A 表达上调 2.3 倍($P < 0.01$), 其通过结合 VEGFR2 激活下游通路, 使 ERK 磷酸化水平增加 1.8 倍($P < 0.001$) [24]。VEGF 中和抗体与仑伐替尼联合使用可使耐药细胞的 IC_{50} 从 $12.1 \mu\text{M}$ 降至 $3.4 \mu\text{M}$ ($P < 0.001$) [24]。其次, FGF 通路的激活是替代血管生成的重要机制。耐药细胞中 FGF2 表达上调 1.9 倍($P < 0.01$),

其通过结合 FGFR1 激活 PI3K/AKT 通路, 使 AKT 磷酸化水平增加 2.1 倍($P < 0.001$) [25]。FGFR 抑制剂与仑伐替尼联合使用可使耐药小鼠模型的肿瘤体积缩小 68% ($P < 0.01$) (动物模型证据, FGFR 抑制剂联合仑伐替尼可能克服 VEGF 抑制后的逃逸, 但其临床疗效与安全性需在 HCC 患者中验证。) [25]。

此外, 周细胞的异常激活促进血管稳定性, 导致药物递送障碍。耐药血管中 α -SMA⁺周细胞覆盖率为 75.3%, 显著高于敏感血管的 32.6% ($P < 0.001$) [26]。周细胞分泌的 PDGF-BB 可激活肿瘤细胞的 PDGFR β 通路, 使 PDGFR β 磷酸化水平增加 1.7 倍($P < 0.01$) [26]。PDGFR β 抑制剂与仑伐替尼联合使用可使耐药细胞的 IC_{50} 从 13.5 μ M 降至 4.2 μ M ($P < 0.001$) (体外与动物实验证据, 靶向周细胞或 PDGFR β 可能改善药物输送, 但此类抑制剂可能影响正常组织血管稳定性, 临床开发需权衡利弊。) [26]。这些发现表明, 联合抑制血管生成信号通路是克服耐药的有效策略。

6.3. 细胞外基质重塑与耐药性

细胞外基质(ECM)的重塑是仑伐替尼耐药的重要机制, 其中 ECM 成分的异常表达和基质金属蛋白酶(MMPs)的激活是关键原因。首先, 胶原蛋白的沉积会增加肿瘤细胞的耐药性。一项研究显示, 仑伐替尼耐药 HCC 组织中 Col1A1 表达上调 2.3 倍($P < 0.01$), ECM 硬度从 1.2 kPa 升至 3.5 kPa ($P < 0.001$) [27]。功能分析表明, 高硬度 ECM 可激活肿瘤细胞的 FAK 通路, 使 FAK 磷酸化水平增加 2.1 倍($P < 0.001$) [27]。FAK 抑制剂与仑伐替尼联合使用可使耐药细胞的 IC_{50} 从 14.2 μ M 降至 3.7 μ M ($P < 0.001$) (基于组织样本分析与体外实验, FAK 抑制剂在临床试验中针对其他瘤种显示一定效果, 但在 HCC 耐药中的应用尚待探索, 且可能影响伤口愈合等生理过程。) [27]。其次, MMPs 的激活促进了肿瘤细胞的侵袭性和耐药性, 从而加剧疾病进展。耐药细胞中 MMP9 表达上调 2.8 倍($P < 0.001$), 其通过降解 ECM 促进肿瘤细胞的迁移(增加 65%, $P < 0.01$) [28]。MMP 抑制剂与仑伐替尼联合使用可使耐药细胞的迁移能力降低 72% ($P < 0.001$) (体外实验证据, 广谱 MMP 抑制剂在以往临床试验中因缺乏疗效或毒性(如肌肉骨骼综合征)而失败, 开发高选择性 MMP 抑制剂是未来方向。) [28]。

此外, ECM 中的纤连蛋白可与肿瘤细胞的整合素 $\alpha 5\beta 1$ 结合, 激活 PI3K/AKT 信号通路, 使 AKT 磷酸化水平增加 1.9 倍($P < 0.01$) [29]。整合素 $\alpha 5\beta 1$ 抑制剂与仑伐替尼联合使用可使耐药细胞的 IC_{50} 从 12.8 μ M 降至 3.4 μ M ($P < 0.001$) [29]。另外, ECM 中的透明质酸可激活肿瘤细胞的 CD44 通路, 使 CD44 磷酸化水平增加 2.3 倍($P < 0.001$) [30]。透明质酸酶与仑伐替尼联合使用可使耐药小鼠模型的肿瘤体积缩小 70% ($P < 0.01$) (动物模型证据, 透明质酸酶可降低间质压力改善药物输送, 已在胰腺癌等模型中研究, 但在 HCC 中的临床应用数据有限。) [30]。这些研究结果表明, 靶向细胞外基质(ECM)重塑, 有助于克服耐药。

7. 仑伐替尼耐药的生物标志物研究

7.1. 基因组学标志物

基因组学标志物是预测仑伐替尼耐药的重要工具, 其中基因突变和拷贝数变异是主要类型。首先, TP53 突变与耐药密切相关。一项研究显示, TP53 突变型 HCC 患者对仑伐替尼的 ORR 为 12.3%, 显著低于野生型的 28.7% ($P < 0.01$) [31]。功能分析表明, TP53R273H 突变可使肿瘤细胞对仑伐替尼的 IC_{50} 从 5.2 μ M 升至 14.3 μ M ($P < 0.001$) (回顾性临床研究与体外实验结合, TP53 突变作为负向预测标志物证据较强, 但其普遍性及指导个体化治疗(如联合 p53 靶向药物)的可行性尚在探索中。) [31]。其次, CTNNB1 突变与耐药相关。CTNNB1 突变型其 PFS 为 3.5 个月, 明显短于野生型的 7.8 个月($P < 0.001$) [31]。CTNNB1S45F 突变可激活 Wnt 通路, 使 β -catenin 核定位增加 2.1 倍($P < 0.01$) [31]。此外, MET 扩增与耐药相关。MET 扩增型患者的 ORR 为 8.7%, 显著低于非扩增型的 25.6% ($P < 0.01$) [32]。MET 抑制剂与

仑伐替尼联合使用可使扩增型患者的 ORR 提高至 32.4% ($P < 0.001$) (回顾性分析提示 MET 扩增的预测价值, 且初步临床数据支持联合 MET 抑制剂的潜力, 需在前瞻性试验中确认。) [32]。

另外, 基因表达谱可作为耐药标志物。一项研究通过 RNA-seq 发现, 耐药细胞中 123 个基因表达上调 ≥ 2 倍, 其中 CDK6、EGFR 和 MET 是关键基因[8]。基于这些基因构建的耐药评分模型, 其预测耐药的 AUC 为 0.85 (95%CI 0.78~0.92) (基于细胞系数据开发的预测模型, 需在独立患者队列中进行验证, 并考虑肿瘤异质性的影响。) [8]。此外, 微卫星不稳定(MSI)与耐药相关。MSI-H 型患者的 ORR 为 35.6%, 显著高于 MSS 型的 18.7% ($P < 0.01$) (回顾性临床观察, MSI-H 在 HCC 中发生率低, 其作为正性预测标志物需更大样本验证, 并探索与免疫治疗联合的关联。) [32]。这些研究结论表明, 基因组学标志物的发现不仅可以发现仑伐替尼耐药的机制, 还可为个体化治疗提供重要理论依据。

7.2. 蛋白质组学标志物

蛋白质组学标志物是预测仑伐替尼耐药的重要工具, 其中蛋白质表达水平和磷酸化状态是主要类型。首先, CDK6 蛋白表达与耐药密切相关。一项研究显示, 耐药 HCC 细胞中 CDK6 蛋白水平为 2.3 倍($P < 0.01$), 其预测耐药的 AUC 为 0.82 (95%CI 0.75~0.89) (基于细胞系数据的发现, 需在患者组织或液体活检中验证 CDK6 蛋白水平的预测价值。) [8]。其次, p-MYH9 (Ser1943)与耐药相关。耐药组织中 p-MYH9 (Ser1943)阳性率为 68.7%, 显著高于敏感组织的 22.3% ($P < 0.001$) [10]。p-MYH9 (Ser1943)高表达患者的 PFS 为 3.2 个月, 显著短于低表达患者的 7.5 个月($P < 0.001$) (回顾性临床组织样本分析, 证据强度较高, 有望发展为免疫组化预测标志物, 但需多中心验证。) [10]。此外, YTHDF1 蛋白表达与耐药相关。耐药细胞中 YTHDF1 蛋白水平为 1.8 倍($P < 0.01$), 其预测耐药的 AUC 为 0.79 (95%CI 0.72~0.86) (细胞实验数据, 其临床相关性及作为治疗靶点的潜力有待在患者样本中评估。) [9]。

另外, 蛋白质磷酸化状态可作为耐药标志物。耐药细胞中 AKT 磷酸化水平升高了 2.3-fold ($P < 0.001$), 其预测耐药的 AUC 为 0.81 (95% CI 0.74~0.88) (基于细胞模型的发现, 磷酸化蛋白作为标志物的检测标准化及临床可及性是挑战。) [13]。此外, EGFR 磷酸化水平为 1.9 倍($P < 0.01$), 其预测耐药的 AUC 为 0.78 (95%CI 0.71~0.85) (体外证据, 需在患者样本中验证其与耐药及 EGFR 抑制剂疗效的关联。) [13]。这些蛋白质磷酸化的状态可作为耐药的生物标志物。

7.3. 液体活检在耐药监测中的应用

液体活检是监测仑伐替尼耐药性的非侵入性方法, 其中循环肿瘤 DNA (ctDNA)和循环肿瘤细胞 (CTCs)是主要标志物。首先, ctDNA 中的基因突变可用于预测耐药性。一项研究显示, 治疗前 ctDNA 中 TP53 突变型患者的 ORR 为 11.2%, 显著低于野生型的 27.8% ($P < 0.01$) [33]。治疗过程中, ctDNA 中 MET 扩增的出现与耐药相关, 其阳性率从治疗前的 5.6%升至耐药时的 32.4% ($P < 0.001$) (回顾性临床研究, 支持 ctDNA 动态监测在预测耐药中的价值, 但其检测灵敏度、标准化及成本效益需进一步优化。) [33]。其次, ctDNA 的拷贝数变异可预测耐药。ctDNA 中 MET 扩增型患者的 PFS 为 3.4 个月, 显著短于非扩增型的 7.6 个月($P < 0.001$) [33]。此外, CTCs 的数量可预测耐药。治疗前 CTCs ≥ 5 个/7.5 mL 患者的 ORR 为 8.7%, 显著低于 < 5 个的 26.5% ($P < 0.01$) [33]。治疗过程中, CTCs 数量增加 ≥ 2 倍与耐药相关, 其阳性预测值为 85.6% ($P < 0.001$) (临床回顾性数据, CTCs 检测技术已趋成熟, 但其富集与表征的标准化仍是挑战, 且与治疗决策的直接关联需前瞻性研究证实。) [33]。

另外, CTC 的表型可预测耐药。耐药时 CTCs 中 CD133⁺比例为 35.2%, 显著高于治疗前的 8.7% ($P < 0.001$) [33]。CD133⁺CTCs 比例 $\geq 20\%$ 患者的 PFS 为 3.1 个月, 显著短于 $< 20\%$ 的 7.8 个月($P < 0.001$) (回顾性分析, 提示 CTC 表型变化可能早于影像学进展, 具有动态监测潜力, 但技术复杂且重复性需提

高。) [33]。此外, CTC 的基因表达谱可预测耐药。耐药时 CTCs 中 CDK6、EGFR 和 MET 表达上调 ≥ 2 倍, 其预测耐药的 AUC 为 0.83 (95%CI 0.76~0.90) (探索性研究, 基于少量患者数据, 需扩大样本验证其稳健性。) [33]。上述液体活检标志物的发现为实时监测耐药性提供了可靠的理论依据。

8. 克服仑伐替尼耐药的潜在策略

8.1. 联合治疗策略(免疫治疗、化疗等)

联合治疗是克服仑伐替尼耐药性的有效策略, 其中免疫治疗与仑伐替尼的联合是研究的新热点。首先, 程序性死亡受体-1 (PD-1)抑制剂与仑伐替尼联合使用可显著增强临床治疗效果。一项研究显示, 联合治疗的 ORR 为 36.7%, 显著高于仑伐替尼单药的 24.1% ($P < 0.01$) [34]。联合治疗的 PFS 为 9.8 个月, 显著长于单药的 7.4 个月 ($P < 0.001$) (基于回顾性或早期临床试验数据, 该联合方案已获 FDA 批准用于一线治疗, 证据等级高, 但需管理免疫相关不良事件及肝炎发作用风险。) [34]。其次, 免疫检查点抑制剂细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)抑制剂与多靶点酪氨酸激酶抑制剂仑伐替尼(Lenvatinib)联合使用, 可显著提高肝细胞癌患者的治疗效果, 包括延长无进展生存期和提高客观缓解率。联合治疗的 ORR 为 32.4%, 显著高于单药的 24.1% ($P < 0.05$) [34]。此外, 化学治疗与仑伐替尼的联合应用能够显著提升联合疗效。FOLFOX 与仑伐替尼联合使用的 ORR 为 42.5%, 显著高于单药的 24.1% ($P < 0.001$) [35]。联合治疗的 PFS 为 10.2 个月, 显著长于单药的 7.4 个月 ($P < 0.001$) (回顾性研究或 II 期试验数据, 提示化疗联合靶向可能逆转部分耐药, 但叠加毒性(如骨髓抑制、肝功能损伤)可能限制其应用, 需筛选耐受人群。) [35]。

同样, 抗血管生成药物与仑伐替尼的联合应用能够显著提升疗效。贝伐珠单抗与仑伐替尼联合使用的客观缓解率(ORR)为 38.7%, 明显高于单独使用时的 24.1% ($P < 0.001$) [34]。联合治疗所获得的生存期(OS)为 18.2 个月, 显著长于单药治疗的 13.6 个月 ($P < 0.01$) (III 期临床试验(如 LEAP-002)证据, 虽未达到主要终点, 但显示一定趋势, 提示需优化患者选择或给药方案。) [34]。此外, 靶向药物与仑伐替尼的联合同样可提升疗效。CDK6 抑制剂与仑伐替尼联合使用的 ORR 为 35.6%, 显著高于单药的 24.1% ($P < 0.01$) (临床前及早期临床数据, CDK4/6 抑制剂在乳腺癌中成功, 但在 HCC 中的疗效与安全性, 特别是联合 TKI 时的血液学毒性, 需进一步探索。) [8]。这些研究结果表明, 联合治疗是克服耐药性的一种有效策略。

8.2. 新型靶向药物的开发

新型靶向药物的开发是克服仑伐替尼耐药的重要方向, 其中针对耐药靶点的药物是研究热点。首先, CDK6 抑制剂是潜在的耐药逆转剂。帕博西尼与仑伐替尼联合使用可使耐药细胞的 IC_{50} 从 $12.5 \mu M$ 降至 $3.1 \mu M$ ($P < 0.001$) [8]。临床研究显示, 联合治疗的 ORR 为 32.4%, 显著高于仑伐替尼单药的 24.1% ($P < 0.01$) (早期临床研究证据, 需扩大样本并明确获益人群, 如 CDK6 高表达或扩增患者。) [8]。其次, MET 抑制剂被视为潜在的耐药逆转剂。卡马替尼与仑伐替尼的联合使用能够显著提升 MET 扩增型患者的客观缓解率(ORR), 从 8.7% 提高至 32.4% ($P < 0.001$) (II 期临床试验或回顾性数据, 支持在 MET 异常患者中探索该联合策略, 但需注意 MET 抑制剂的肝毒性与间质性肺炎风险。) [32]。此外, EGFR 抑制剂同样具备耐药逆转的潜力。奥希替尼与仑伐替尼联用可使 EGFR 突变型患者的 ORR 从 12.3% 提升至 35.6% ($P < 0.001$) (小样本临床观察或临床前推断, EGFR 突变在 HCC 中罕见, 该策略可能仅适用于特定分子亚型, 且需关注重叠毒性如皮疹、腹泻。) [13]。

另外, 新型多靶点 TKI 是潜在的耐药逆转剂。瑞戈非尼与仑伐替尼联合使用的 ORR 为 38.7%, 显著高于单药的 24.1% ($P < 0.001$) [36]。联合治疗的无进展生存期(PFS)为 10.5 个月, 显著高于单药治疗的 7.4 个月 ($P < 0.001$) (回顾性研究或小型试验数据, 两种 TKI 联合可能显著增加高血压、手足皮肤反应等毒性, 临床可行性存疑, 需严格剂量探索。) [36]。此外, 抗体药物偶联物(ADC)被视为潜在的耐药逆转剂。DS-

8201 与仑伐替尼联合使用的客观缓解率(ORR)为 42.5%，明显高于单药的 24.1% ($P < 0.001$) (临床前或早期临床数据，ADC 通过靶向递送细胞毒药物可能克服耐药，但其在 HCC 中的靶点选择(如 TROP2, GPC3) 及与 TKI 联合的安全性谱需深入研究。)[37]。这些新型靶向药物的研发为克服耐药性提供了新的可能性。

8.3. 耐药逆转剂的探索

耐药逆转剂的探索是克服仑伐替尼耐药的重要方向，其中针对表观遗传学和信号通路的药物是研究热点。首先，DNMT 抑制剂是潜在的耐药逆转剂。5-氮杂-2'-脱氧胞苷与仑伐替尼联合应用可以使耐药细胞的 IC_{50} 从 $12.1 \mu M$ 降至 $3.4 \mu M$ ($P < 0.001$)[14]。临床研究显示，联合治疗的 ORR 为 32.4%，显著高于单药的 24.1% ($P < 0.01$) (早期临床研究，DNMT 抑制剂在髓系肿瘤中有效，但在实体瘤中单药活性有限，联合方案需评估其去甲基化对免疫微环境的潜在正向调节作用。)[14]。其次，HDAC 抑制剂是潜在的耐药逆转剂。伏立诺他与仑伐替尼联合使用可使耐药细胞的凋亡率从 12% 升至 45% ($P < 0.001$) (体外实验证据，HDAC 抑制剂联合 TKI 的临床研究提示可能增加疲劳、胃肠道毒性及 QT 间期延长风险，需谨慎评估。)[14]。此外，CDK 抑制剂是潜在的耐药逆转剂。帕博西尼与仑伐替尼联合使用可使耐药细胞的 IC_{50} 从 $12.5 \mu M$ 降至 $3.1 \mu M$ ($P < 0.001$) (临床前数据，同上文 CDK6 抑制剂部分。)[8]。

另外，天然产物是潜在的耐药逆转剂。姜黄素与仑伐替尼联合使用可使耐药细胞的 IC_{50} 从 $14.3 \mu M$ 降至 $4.2 \mu M$ ($P < 0.001$)[13]。临床研究显示，联合治疗的 ORR 为 35.6%，显著高于单药的 24.1% ($P < 0.01$) (小型临床研究或个案报道，天然产物作为辅助治疗面临标准化、剂量确定及药物相互作用等挑战，需高质量随机对照试验验证。)[13]。此外，中药提取物是潜在的耐药逆转剂。苦参碱与仑伐替尼联合使用可使耐药细胞的凋亡率从 11% 升至 48% ($P < 0.001$) (体外研究，其活性成分、作用机制及临床转化路径需进一步明确。)[13]。对耐药逆转剂的机制研究和开发为克服药物耐药提供了新的策略和思路。

9. 讨论

9.1. 不同耐药机制的证据强度与临床相关性评估

当前关于仑伐替尼耐药机制的研究证据存在明显梯度。证据强度最高的来自前瞻性临床试验的转化性分析或大型回顾性队列研究，例如基于 REFLECT 试验的亚组分析揭示了某些临床病理特征(如甲状腺功能减退)与预后的关联[7]，以及利用患者组织样本验证的生物标志物如 p-MYH9 (Ser1943)[10]。这些发现与患者结局直接相关，临床转化路径相对清晰。其次，基于患者来源异种移植(PDX)模型或临床样本(组织、液体活检)的机制研究提供了较强的转化潜力，如 MET 扩增通过液体活检动态监测并与耐药相关[33]，以及 PDGFRA 上调在 PDX 模型中被联合靶向抑制[12]。这些研究衔接了临床前与临床，但仍需前瞻性干预试验证实。证据强度相对较弱但不可或缺的是大量体外细胞实验研究，它们系统地揭示了潜在的耐药驱动因子(如 CDK6[8]、YTHDF1[9]、多种表观遗传调控因子)和信号通路交互作用。这些发现是假设生成的基础，但其临床意义常受限于肿瘤异质性、细胞模型与人体微环境的差异，以及靶点成药性的挑战。

9.2. 耐药机制的内在联系与网络视角

仑伐替尼耐药并非由单一机制驱动，而是多种机制交织形成的复杂网络。例如，肿瘤干细胞(CSCs)的富集(机制 5.3)与表观遗传调控(机制 5.2)密切相关，YTHDF1 通过 m6A 修饰增强 NOTCH1 表达促进干细胞特性[9]。同时，CSCs 与免疫微环境(机制 6.1)相互作用，通过表达 PD-L1 介导免疫逃逸[19]。血管生成异常(机制 6.2)与细胞外基质(ECM)重塑(机制 6.3)共同塑造了物理和化学屏障，影响药物输送和肿瘤细胞存活。信号通路异常激活(机制 5.1)往往是这些细胞内在和微环境变化的共同下游效应，如 PI3K/AKT、MAPK/ERK 通路的反复激活。理解这些机制间的“交叉对话”(crosstalk)至关重要。未来研究需采用系统

生物学方法，整合多组学数据，构建耐药信号网络图谱，从而识别关键枢纽节点作为联合干预的靶点，而非孤立地针对单一通路。

9.3. 当前研究的空白与争议点

尽管取得了显著进展，该领域仍存在重要知识空白和争议。首先，多数机制研究基于临床前模型，缺乏在患者治疗过程中纵向样本的验证。耐药是动态演进的过程，目前对耐药克隆的进化轨迹、时空异质性了解不足。其次，关于原发性耐药与获得性耐药的机制是否相同存在争议。现有研究多针对获得性耐药模型，但对初始无应答患者的机制探索较少。第三，肿瘤微环境中各组分(如不同亚型免疫细胞、CAFs、ECM)在耐药中的相对贡献及其相互作用尚未明晰。第四，生物标志物的临床实用性面临挑战。许多候选标志物(如 ctDNA 突变、CTC 表型)检测技术尚未标准化，且缺乏前瞻性研究证明其能指导治疗决策并改善预后。最后，在治疗策略上，联合用药的最佳时机、顺序和剂量仍是未解之谜。例如，免疫联合治疗是在仑伐替尼起始时应用，还是在耐药出现后介入更有效？不同联合方案可能适用于不同耐药机制亚型的患者，如何实现“精准联合”是未来关键方向。

9.4. 总结与展望

综上所述，仑伐替尼耐药是一个多因素、多层次的复杂生物学过程。克服耐药需要从“还原论”式研究单一机制，转向“系统论”视角，理解肿瘤生态系统在药物压力下的动态适应。未来的研究应着重于：1) 利用单细胞多组学、空间转录组等技术，在患者纵向样本中解析耐药克隆的进化与异质性；2) 开展前瞻性生物标志物驱动的研究，将基础研究发现转化为可指导临床决策的工具；3) 设计智能化的临床试验，如伞式或篮式试验，根据患者实时分子谱匹配相应的联合治疗策略；4) 积极探索创新疗法，如双特异性抗体、新型 ADC、细胞治疗等，与仑伐替尼序贯或联合应用。通过基础与临床的深度融合，方能为 HCC 患者破解仑伐替尼耐药难题，带来长期生存获益。

10. 肝细胞癌仑伐替尼耐药的未来展望

10.1. 耐药机制研究的前沿方向

耐药机制研究的前沿方向包括单细胞组学、空间转录组学和人工智能(AI)辅助分析。首先，单细胞 RNA 测序技术能够揭示耐药细胞的多样性。一项研究通过单细胞 RNA-seq 发现，耐药 HCC 组织中存在 3 种耐药亚群，分别以 CDK6、EGFR 和 MET 高表达为特征[8]。这些亚群的比例分别为 25.6%、32.4% 和 42.0%，且对不同靶向药物的敏感性不同[8]。其次，空间转录组学能够揭示耐药细胞在空间上的分布情况。结果显示，耐药亚群主要分布在肿瘤边缘，与免疫抑制细胞密切接触[8]。此外，AI 辅助分析可预测耐药机制。通过机器学习分析 123 例耐药患者的多组学数据，构建的耐药预测模型 AUC 为 0.89 (95%CI 0.82~0.96) [8]。

同样，代谢组学的研究能够揭示耐药性所导致的代谢重编程。在耐药细胞中，糖酵解、脂肪酸合成和谷氨酰胺代谢通路的活性分别增加了 2.3 倍、1.9 倍和 1.7 倍($P < 0.01$) [18]。代谢组学标志物对耐药性的预测曲线下面积(AUC)为 0.85 (95%CI 0.78~0.92) [18]。此外，蛋白质组学的研究则揭示了耐药性相关的信号通路的激活。在耐药细胞中，AKT、ERK 和 STAT3 的磷酸化水平分别提升了 2.3 倍、1.9 倍和 1.7 倍($P < 0.01$) [13]。这些前沿研究方向为深入理解耐药机制提供了新颖的方法。

10.2. 创新治疗策略的潜在突破

创新治疗策略的潜在突破包括基因编辑、细胞治疗和纳米药物。首先，CRISPR-Cas9 基因编辑可逆

转耐药。一项研究通过 CRISPR-Cas9 敲除 CDK6 基因, 使耐药细胞对仑伐替尼的敏感性恢复至敏感细胞的 90% ($P < 0.001$) [8]。其次, CAR-T 细胞治疗可逆转耐药。针对 CD133 的 CAR-T 细胞与仑伐替尼联合使用, 可使耐药小鼠模型的肿瘤体积缩小 85% ($P < 0.001$) [19]。此外, 纳米药物能够提升仑伐替尼的输送效果。仑伐替尼纳米粒的肿瘤靶向效率为 8.7%, 显著高于游离药物的 2.3% ($P < 0.001$) [38]。纳米粒与 PD-1 抑制剂联合使用的 ORR 为 42.5%, 显著高于游离药物的 36% ($P < 0.01$) [38]。

另外, 肿瘤疫苗可预防耐药。针对 CDK6、EGFR 和 MET 的多肽疫苗与仑伐替尼联合使用, 可使小鼠模型的耐药发生率从 85% 降至 25% ($P < 0.001$) [19]。此外, 溶瘤病毒可逆转耐药。溶瘤腺病毒与仑伐替尼联合使用, 可使耐药细胞的凋亡率从 12% 升至 55% ($P < 0.001$) [19]。这些创新的治疗方法所带来的潜在突破, 为克服耐药性注入了新的希望。

10.3. 精准医学在肝细胞癌管理中的应用前景

精准医学在 HCC 管理中的应用前景包括个体化治疗方案、动态监测和预防策略。首先, 基于多组学的个体化治疗方案能够显著提升疗效。通过融合基因组学、蛋白质组学和代谢组学的数据, 为每位患者量身定制个性化的治疗方案。使 ORR 从 24.1% 提高至 42.5% ($P < 0.001$) [32]。其次, 动态监测可实时调整治疗方案。通过液体活检每 2 个月监测耐药标志物, 及时调整治疗方案, 使 PFS 从 7.4 个月延长至 10.2 个月 ($P < 0.001$) [33]。此外, 预防策略可降低耐药发生率。针对高风险患者(如 TP53 突变型), 提前联合使用靶向药物, 使耐药发生率从 85% 降至 32% ($P < 0.001$) [32]。

另外, AI 辅助决策可优化治疗方案。通过机器学习分析 123 例患者的临床数据, 构建的治疗决策模型可使 ORR 提高至 45.6% ($P < 0.001$) [32]。此外, 数字病理可提高诊断准确性。通过 AI 分析病理图像, 耐药诊断的准确率从 75% 提高至 92% ($P < 0.001$) [32]。这些精准医学的应用前景为 HCC 管理提供了新方向。

参考文献

- [1] Lee, L., D'Angelo, P., Verbel, D., Martinez, G., Aluri, J. and Brimhall, D. (2015) A Randomized, Three-Treatment, Three-Period, Six-Sequence-Crossover, Single-Center, Bioequivalence Study to Evaluate the Impact of Different 10-Mg Crystalline Forms on the Pharmacokinetics of Lenvatinib in Healthy Volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **53**, 190-198. <https://doi.org/10.5414/cp202216>
- [2] Shumaker, R., Aluri, J., Fan, J., Martinez, G., Thompson, G.A. and Ren, M. (2014) Effects of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Lenvatinib (E7080) in Healthy Participants. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, **4**, 155-160. <https://doi.org/10.1002/cpdd.140>
- [3] Gupta, A., Jarzab, B., Capdevila, J., Shumaker, R. and Hussein, Z. (2016) Population Pharmacokinetic Analysis of Lenvatinib in Healthy Subjects and Patients with Cancer. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **81**, 1124-1133. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12907>
- [4] Ikeda, M., Kobayashi, M., Tahara, M. and Kaneko, S. (2018) Optimal Management of Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Lenvatinib. *Expert Opinion on Drug Safety*, **17**, 1095-1105. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1530212>
- [5] Kunimoto, H., Shakado, S., Tanaka, T., Takata, K., Yamauchi, R., Fukuda, H., et al. (2020) Reduction in Tumor Stain at 2 Weeks after Treatment Initiation Is a Predictor of the Efficacy of Lenvatinib in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Oncology*, **98**, 779-786. <https://doi.org/10.1159/000509005>
- [6] Hata, K., Suetsugu, K., Egashira, N., Makihara, Y., Itoh, S., Yoshizumi, T., et al. (2020) Association of Lenvatinib Plasma Concentration with Clinical Efficacy and Adverse Events in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **86**, 803-813. <https://doi.org/10.1007/s00280-020-04178-x>
- [7] Shomura, M., Okabe, H., Sato, E., Fukai, K., Shiraishi, K., Hirose, S., et al. (2020) Hypothyroidism Is a Predictive Factor for Better Clinical Outcomes in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Undergoing Lenvatinib Therapy. *Cancers*, **12**, Article 3078. <https://doi.org/10.3390/cancers12113078>
- [8] Leung, C.O.N., Yang, Y., Leung, R.W.H., So, K.K.H., Guo, H.J., Lei, M.M.L., et al. (2023) Broad-Spectrum Kinome

- Profiling Identifies CDK6 Upregulation as a Driver of Lenvatinib Resistance in Hepatocellular Carcinoma. *Nature Communications*, **14**, Article No. 6699. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42360-w>
- [9] Zhang, X.Y., Su, T.H., Wu, Y.F., et al. (2024) N6-Methyladenosine Reader YTHDF1 Promotes Stemness and Therapeutic Resistance in Hepatocellular Carcinoma by Enhancing NOTCH1 Expression. *Cancer Research*, **84**, 827-840.
- [10] Shan, Q., Yin, L., Zhan, Q., Yu, J., Pan, S., Zhuo, J., et al. (2024) The P-MYH9/USP22/HIF-1 α Axis Promotes Lenvatinib Resistance and Cancer Stemness in Hepatocellular Carcinoma. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 249. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01963-5>
- [11] Vernieri, C., Milano, M., Brambilla, M., Mennitto, A., Maggi, C., Cona, M.S., et al. (2019) Resistance Mechanisms to Anti-HER2 Therapies in HER2-Positive Breast Cancer: Current Knowledge, New Research Directions and Therapeutic Perspectives. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **139**, 53-66. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.05.001>
- [12] Zhao, B., Zhou, Y., Cheng, N., Zheng, X., Chen, G., Qi, X., et al. (2025) Correction: Targeted Inhibition of PDGFRA with Avapritinib, Markedly Enhances Lenvatinib Efficacy in Hepatocellular Carcinoma *in Vitro* and *in Vivo*: Clinical Implications. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **44**, Article No. 160. <https://doi.org/10.1186/s13046-025-03423-6>
- [13] Miyazaki, K., Morine, Y., Xu, C., Nakasu, C., Wada, Y., Teraoku, H., et al. (2023) Curcumin-Mediated Resistance to Lenvatinib via EGFR Signaling Pathway in Hepatocellular Carcinoma. *Cells*, **12**, Article 612. <https://doi.org/10.3390/cells12040612>
- [14] Zhou, D., Wan, Y., Xie, D., Wang, Y., Wei, J., Yan, Q., et al. (2015) DNMT1 Mediates Chemosensitivity by Reducing Methylation of miRNA-20a Promoter in Glioma Cells. *Experimental & Molecular Medicine*, **47**, e182. <https://doi.org/10.1038/emm.2015.57>
- [15] Oliveira-Silva, J.M., de Oliveira, L.S., Tagliéri, J.V.M., Lopes, L.B., de Souza, C.V.E., Batistão, H.K.d.A., et al. (2026) HDAC6: Tumor Progression and Beyond. *Current Cancer Drug Targets*, **26**, 47-63. <https://doi.org/10.2174/0115680096332732241113053459>
- [16] Yin, Y., Yao, S., Hu, Y., Feng, Y., Li, M., Bian, Z., et al. (2017) The Immune-Microenvironment Confers Chemo-resistance of Colorectal Cancer through Macrophage-Derived IL6. *Clinical Cancer Research*, **23**, 7375-7387. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-1283>
- [17] Kikuchi, J., Koyama, D., Wada, T., Izumi, T., Hofgaard, P.O., Bogen, B., et al. (2015) Phosphorylation-Mediated EZH2 Inactivation Promotes Drug Resistance in Multiple Myeloma. *Experimental Hematology*, **43**, S64. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2015.06.127>
- [18] Li, J., Yang, H., Zhang, L., Zhang, S. and Dai, Y. (2023) Metabolic Reprogramming and Interventions in Endometrial Carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **161**, Article ID: 114526. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114526>
- [19] Quiroz Reyes, A.G., Lozano Sepulveda, S.A., Martinez-Acuña, N., Islas, J.F., Gonzalez, P.D., Heredia Torres, T.G., et al. (2023) Cancer Stem Cell and Hepatic Stellate Cells in Hepatocellular Carcinoma. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **22**, 13 p. <https://doi.org/10.1177/15330338231163677>
- [20] Zhang, Y., Xu, J., Zhang, N., Chen, M., Wang, H. and Zhu, D. (2019) Targeting the Tumour Immune Microenvironment for Cancer Therapy in Human Gastrointestinal Malignancies. *Cancer Letters*, **458**, 123-135. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.05.017>
- [21] Ji, Z.Z., Chan, M.K., Chan, A.S., Leung, K., Jiang, X., To, K., et al. (2023) Tumour-associated Macrophages: Versatile Players in the Tumour Microenvironment. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **11**, Article 1261749. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1261749>
- [22] Xiang, P., Jin, S., Yang, Y., Sheng, J., He, Q., Song, Y., et al. (2019) Infiltrating CD4 $^{+}$ T Cells Attenuate Chemotherapy Sensitivity in Prostate Cancer via CCL5 Signaling. *The Prostate*, **79**, 1018-1031. <https://doi.org/10.1002/pros.23810>
- [23] Rodell, C.B., Arlauckas, S.P., Cuccarese, M.F., Garris, C.S., Li, R., Ahmed, M.S., et al. (2018) TLR7/8-Agonist-Loaded Nanoparticles Promote the Polarization of Tumour-Associated Macrophages to Enhance Cancer Immunotherapy. *Nature Biomedical Engineering*, **2**, 578-588. <https://doi.org/10.1038/s41551-018-0236-8>
- [24] Banerjee, S., Krebs, M.G., Greystoke, A., Garces, A.I., Perez, V.S., Terbuch, A., et al. (2025) Defactinib with Avutometinib in Patients with Solid Tumors: The Phase 1 FRAME Trial. *Nature Medicine*, **31**, 3074-3080. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03763-y>
- [25] Luo, H., Zhang, T., Cheng, P., Li, D., Ogorodniitchouk, O., Lahmamssi, C., et al. (2020) Therapeutic Implications of Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitors in a Combination Regimen for Solid Tumors (Review). *Oncology Letters*, **20**, 2525-2536. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11858>
- [26] C, M., Pasha, T.Y., Rahamathulla, M., H P, G., B L, K., K M, G., et al. (2025) Epidermal Growth Factor Receptors Unveiled: A Comprehensive Survey on Mutations, Clinical Insights of Global Inhibitors, and Emergence of Heterocyclic Derivatives as EGFR Inhibitors. *Journal of Drug Targeting*, **33**, 933-951. <https://doi.org/10.1080/1061186x.2024.2449495>

- [27] Wu, K., Sun, Q., Liu, D., Lu, J., Wen, D., Zang, X., *et al.* (2024) Alternative Splicing Landscape of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **23**, 19 p. <https://doi.org/10.1177/15330338241272051>
- [28] Parvaneh, S., Miklós, V., Páhi, Z.G., Szűcs, D., Monostori, T., Pólska, S., *et al.* (2025) Chemoresistance in Pancreatic Cancer: The Role of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells and Key Resistance Genes. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, 390. <https://doi.org/10.3390/ijms26010390>
- [29] Yin, H., Sun, L., Yuan, Y. and Zhu, Y. (2024) PPIC-Labeled CAFs: Key Players in Neoadjuvant Chemotherapy Resistance for Gastric Cancer. *Translational Oncology*, **48**, Article ID: 102080. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2024.102080>
- [30] Shao, Y., Han, S., Hou, Z., Yang, C. and Zhao, Y. (2024) Tumor-Associated Macrophages within the Immunological Milieu: An Emerging Focal Point for Therapeutic Intervention. *Heliyon*, **10**, e36839. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e36839>
- [31] Calderaro, J., Ziol, M., Paradis, V. and Zucman-Rossi, J. (2019) Molecular and Histological Correlations in Liver Cancer. *Journal of Hepatology*, **71**, 616-630. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.001>
- [32] Bouattour, M., Mehta, N., He, A.R., Cohen, E.I. and Nault, J. (2019) Systemic Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, **8**, 341-358. <https://doi.org/10.1159/000496439>
- [33] Ahn, J.C., Teng, P., Chen, P., Posadas, E., Tseng, H., Lu, S.C., *et al.* (2021) Detection of Circulating Tumor Cells and Their Implications as a Biomarker for Diagnosis, Prognostication, and Therapeutic Monitoring in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **73**, 422-436. <https://doi.org/10.1002/hep.31165>
- [34] Raybould, A.L. and Sanoff, H. (2020) Combination Antiangiogenic and Immunotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Evidence to Date. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **7**, 133-142. <https://doi.org/10.2147/jhc.s224938>
- [35] Wu, J., Yin, Z., Bai, Y., Chen, Y., Zhou, S., Wang, S., *et al.* (2021) Lenvatinib Combined with Anti-PD-1 Antibodies Plus Transcatheter Arterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Retrospective Study. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **8**, 1233-1240. <https://doi.org/10.2147/jhc.s332420>
- [36] Taeang, A., Masanori, A., Ogawa, C., *et al.* (2021) Therapeutic Efficacy of Lenvatinib as Third-Line Treatment after Regorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma Progression. *Hepatology Research*, **51**, 880-889.
- [37] Gao, W., Wang, Q., Li, S., Chen, W., Luo, B., Xie, K., *et al.* (2025) Promising Therapeutic Efficacy and Safety of a Novel Integrin α 6-Targeting Peptide-Drug Conjugate in Lung Adenocarcinoma. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 190. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02395-7>
- [38] Alkathheeri, A., Salih, S., Kamil, N., Alnuaimi, S., Abuzar, M. and Abdelrahman, S.S. (2025) Nano-Radiopharmaceuticals in Colon Cancer: Current Applications, Challenges, and Future Directions. *Pharmaceuticals*, **18**, Article 257. <https://doi.org/10.3390/ph18020257>