

肺癌肝转移的分子机制研究和临床治疗进展

季鹏程^{1,2}, 叶元滋³, 邵长春¹

(安徽医科大学第一附属医院¹ 肿瘤内科、³ 病理科, 合肥 230022;

² 安徽中医药大学研究生院, 合肥 230038)

摘要 肝转移是晚期肺癌常见的并发症之一,是影响患者预后和生存期的关键因素。目前缺乏针对肺癌肝转移有效的治疗手段,导致患者生存期短、预后差。因此,相关分子机制的深入研究对于推动临床转化和优化治疗策略具有重要的意义。近年来,关于肺癌肝转移发生机制的研究已逐渐深入,尤其在蛋白、细胞间相互作用及肿瘤微环境变化等方面取得了一定进展。该文从肺癌肝转移的基本过程、相关蛋白和信号通路、免疫微环境、临床治疗进展几个方面进行综述,发现 TGF- β /smad 信号通路和整合素家族蛋白可以促进肺癌肝转移;肿瘤微环境中单核巨噬细胞、成纤维细胞和肝细胞在肺癌肝转移中发挥促进作用;在肺癌肝转移临床治疗中,免疫治疗与化疗、放疗和抗血管生成治疗的联合使用可能提高治疗效果。针对特定通路、蛋白、肿瘤微环境中特定细胞的靶向治疗及多种治疗方式的联合使用有望成为未来肺癌肝转移临床治疗的有效策略。

关键词 肺癌;肝转移;肿瘤微环境;免疫治疗;TGF- β /smad 信号通路;整合素;联合治疗

中图分类号 R 734.2

文献标志码 A

肺癌是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一,在全球恶性肿瘤发病率中居于第二位,病死率更是高居第一位^[1]。肿瘤转移是造成患者死亡的最主要原因,其中肝脏是晚期肺癌常见的转移部位之一,约占所有远处转移的 33% ~ 40%^[2]。患者一旦出现肝转移,病情常迅速发展,并且没有有效的治疗手段,导致预后相对较差。肺癌肝转移受多种因素调控,包括蛋白、信号通路和肿瘤微环境等。近年来,随着免疫检查点抑制剂的深入研究,以免疫检查点抑制剂为基础的联合治疗在肺癌肝转移中展示出较好的生存获益,但联合治疗方案仍需深入探讨。本文主要就肺癌肝转移的相关基础和临床研究进行综述,以期后续肺癌肝转移治疗提供思路,提高患者预后。

1 肺癌肝转移的基本过程

肺癌主要分为小细胞肺癌(约占 15%)和非小细胞肺癌(约占 85%)^[3]。小细胞肺癌常发生肝转移和脑转移,其中 17% 的小细胞肺癌会发生肝转

移,1 年生存率仅 19%;而非小细胞肺癌发生肝转移比例虽然仅约 4%,但中位生存期仅 4 个月左右^[4]。相比于脑、骨或者肺转移,肝转移患者生存期最短^[5]。

肺癌肝转移是一个涉及到多个环节调控的复杂过程^[4],包括① 转移前生态位:肿瘤细胞可以通过分泌可溶性因子和细胞外囊泡等,促进远处器官免疫抑制微环境形成、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重构、间质和血管激活,诱导转移前生态位,从而介导继发部位的转移前准备,以促进随后的肿瘤细胞定植;② 微血管期:肿瘤细胞进入肝脏后,会遇到肝脏驻留的库普弗细胞、自然杀伤细胞以及肝血窦内皮细胞,可能造成肿瘤细胞死亡或者细胞逃脱外溢到窦周隙;③ 血管生成前期:库普弗细胞可以通过 TGF- β 激活静止的肝星状细胞,促进 ECM 重塑,为血管生成做准备;④ 血管生成期:重塑的 ECM 可以为血管内皮细胞迁移提供支架,肿瘤细胞或者激活的库普弗细胞来源的血管内皮生长因子促进新生血管形成,为肿瘤生长提供营养物质;⑤ 肿瘤生长期:转化生长因子- β (transforming growth factor beta 1, TGF- β)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、C-C 基序趋化因子配体(c-c motif chemokine ligand, CCL)5、CCL22 等多种细胞因子可以通过诱导 M2 型巨噬细胞、髓源性抑制细胞、调节性 T 细胞等免疫抑制细胞浸润,或促进 T 细胞耗竭,形成免

2025-01-05 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82002449)

作者简介:季鹏程,男,硕士研究生;

邵长春,男,博士,医师,通信作者, E-mail: 13592844858@

163.com

疫抑制微环境,促进肿瘤生长^[4]。

2 肺癌肝转移相关的蛋白和信号通路

2.1 TGF- β /smad 信号通路 TGF- β /smad 信号通路是细胞内一个重要的信号传导途径,它在多种病理生理过程中发挥作用,包括细胞生长、分化、凋亡、细胞外基质的重塑、纤维化和转移等。Yuan et al^[6]研究发现肺腺癌组织中去泛素化酶 26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚基 14 (proteasome 26S subunit, non-ATPase 14, PSMD14) 表达增加,可以通过抑制 smad3 泛素化降解,稳定 smad3 表达,促进肿瘤侵袭、迁移和肝转移。肿瘤转移过程中,上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 和 ECM 重塑是必不可少关键事件,能够使肿瘤细胞从原发部位侵入周围组织并最终形成转移灶。Lee et al^[7]研究发现 RAS 信号通过 DNA 结合蛋白 ras 反应元件结合蛋白 1 (ras responsive element binding protein 1, RREB1) 的预激活,使得 EMT 和成纤维细胞基因的特定增强子处于一种开放状态,TGF- β 则通过 SMAD 信号招募染色质重塑复合物激活这些增强子,导致 EMT 相关转录因子以及纤维化相关细胞因子的表达大幅度增加,促进肺腺癌转移;而靶向干预 RREB1 可以抑制肿瘤纤维化以及转移。Galunisertib (LY2157299) 是一种选择性的 TGF- β 受体 I 型 (TGF- β RI) 激酶抑制剂。在 LY2157299 联合 nivolumab 治疗非小细胞肺癌的 I b / II 期研究^[8]中,结果显示患者耐受性良好,并且一部分患者中观察到了初步疗效。

2.2 整合素 整合素是由 α 和 β 亚基组成的异二聚体跨膜蛋白,是主要的细胞粘附跨膜受体,作为 ECM-细胞骨架连接体和转换器,参与细胞存活、迁移、极性和分化,在肿瘤的发展、侵袭和转移过程中具有重要作用^[9]。Li et al^[2]对肺癌肝转移、脑转移和无转移的患者血浆外泌体进行蛋白质组学分析,结果发现肝转移患者整合素家族蛋白显著富集,提示整合素可能与肺癌肝转移密切相关。Meder et al^[10]研究发现小细胞肺癌肝转移标本中整合素 β -1 表达增加,并且与患者不良预后密切相关;体内外实验发现整合素 β -1 可以通过 FAK/Src 激酶信号通路促进细胞侵袭、迁移和肝转移;阻断整合素 β -1 信号通路联合免疫抑制剂,可以抑制小鼠小细胞肺癌肝转移,提高生存期。整合素 β 6 是整合素家族蛋白中的一员,在正常肺上皮细胞中低表达,在非小细胞肺癌组织中表达明显增加,与肿瘤转移以及患者不

良预后密切相关^[11]。SGN-B6A 是一款靶向整合素 β 6 的抗体偶联药物 (ADC),I 期临床研究^[12]显示,SGN-B6A 在非小细胞肺癌中表现出令人鼓舞的抗肿瘤活性和可控的安全性。整合素家族蛋白是肺癌肝转移的潜在治疗靶点,特异性靶向整合素家族蛋白的药物开发有望为肺癌肝转移患者带来新的曙光。

3 肺癌肝转移与肿瘤微环境

3.1 单核巨噬细胞 单核巨噬细胞是机体免疫系统的重要组成部分,在损伤修复、炎症免疫、肿瘤等方面发挥重要作用^[13]。骨髓来源的单核细胞在不同环境的刺激下进入组织,并最终分化为 M1 型以及 M2 型巨噬细胞。Lu et al^[14]发现肿瘤相关巨噬细胞可以分泌多种炎症因子,促进肺腺癌细胞中八聚体结合转录因子 4 (octamer-binding protein 4, Oct4) 表达;Oct4 高表达的肺腺癌细胞可以通过分泌巨噬细胞集落刺激因子诱导单核细胞向 M2 极化,进而促进肿瘤生长和转移。Chang et al^[15]发现成纤维细胞生长因子 9 (fibroblast growth factor 9, FGF9) 可以通过 FAK、AKT、ERK/MAPK 信号通路诱导小鼠肺腺癌细胞增殖、侵袭和肝转移;在肝转移组织标本中发现 M1 型巨噬细胞减少、M2 型巨噬细胞增加,提示 FGF9 可以通过调控 M1/M2 巨噬细胞极化,促进肺癌肝转移。Wu et al^[16]发现肺癌细胞可以分泌琥珀酸,通过 SUCNR1/PI3K/AKT/HIF-1 α 通路促进巨噬细胞向肿瘤相关巨噬细胞转变;肿瘤相关巨噬细胞进一步通过分泌 IL-6 促进肺癌发生肺、肝、肾上腺转移。肺癌发生肝转移后,可以促进外周血中抗原特异性 Fas⁺CD8⁺T 细胞进入肝脏,肝内 FasL⁺CD11b⁺F4/80⁺单核细胞来源巨噬细胞与其接触后,可以诱导 T 细胞凋亡,促进肝内免疫抑制微环境形成,降低抗肿瘤免疫治疗疗效^[17]。通过抑制单核巨噬细胞募集、重编程或者肿瘤相关巨噬细胞复极等,有望为抑制肿瘤转移提供新的治疗策略。

3.2 成纤维细胞 肿瘤相关成纤维细胞是肿瘤微环境中重要的基质成分,可以通过细胞外基质重塑、血管生成、免疫抑制微环境形成、增强干性等,进而促进肿瘤转移^[18]。Cords et al^[19]通过单细胞成像质谱分析非小细胞肺癌患者肿瘤相关成纤维细胞表型与预后的关系,结果发现 CD10⁺/CD73⁺/CAIX⁺/CD10⁺ 肿瘤相关成纤维细胞与患者肿瘤远处转移、化疗抵抗以及不良预后密切相关。Hsu et al^[20]研究

表明,肺癌荷瘤小鼠骨髓来源细胞可以通过分泌包含 miR-92a 的细胞外囊泡,促进肝星状细胞激活和细胞外基质重塑,诱导肝脏免疫抑制微环境形成,进而诱导肺癌肝转移。Zhao et al^[21] 研究发现肺癌患者发生远处转移的标本中成纤维细胞活化蛋白 α (fibroblast activation protein- α , FAP) 阳性肿瘤相关成纤维细胞显著增加,与患者不良预后密切相关;并且肿瘤相关成纤维细胞中, *circNOX4* 可以通过 miR-329-5p 上调 FAP,促进成纤维细胞激活,进而分泌 IL-6,诱导肺癌细胞侵袭、迁移和转移;靶向干预 IL-6 可以抑制 FAP⁺ 肿瘤相关成纤维细胞诱导的肺癌转移。肿瘤相关成纤维细胞在肿瘤发生、发展中扮演着重要作用,靶向肿瘤相关成纤维细胞有望抑制肿瘤进展,提高患者生存和预后。FAP 是一种丝氨酸蛋白酶,在生理条件下成人组织中的表达量较低,在多种肿瘤相关成纤维细胞中高表达,因而是基于肿瘤相关成纤维细胞治疗的特异性靶点。有研究^[22]通过嵌合抗原受体 T 细胞治疗特异性靶向 FAP 阳性肿瘤相关成纤维细胞,可以特异性减少 FAP 阳性基质细胞,抑制肺癌细胞生长,同时没有观察到明显的毒副作用。

3.3 肝细胞 肝脏中肝细胞的数量占肝内细胞数目的 80%,远远多于非实质细胞,因此可以认为肝细胞是微环境的重要组成部分。Borrelli et al^[23] 通过结合转座子技术和荧光微环境标记,开发了一种体内 CRISPR 激活筛选方法,发现肝细胞上的 Plexin B2 可以与播散性肿瘤细胞上的 IV 类信号蛋白 Semaphorins 相互作用,促进肿瘤细胞中 Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 表达增加,诱导肿瘤细胞获得上皮细胞表型,促进其在肝脏定植和生长。Jiang et al^[24] 研究发现肺腺癌细胞可以分泌包含 lncRNA-ALAHM 的外泌体,诱导正常肝细胞旁分泌肝细胞生长因子,促进肺癌细胞增殖、侵袭、迁移、和肝转移。识别和靶向肝细胞发出的转移相关信号,可能作为预防肺癌肝转移的一种非常有潜力的方法。

4 肺癌肝转移临床治疗进展

4.1 免疫治疗 Tian et al^[25] 最近发表的一篇系统综述和 meta 分析探究患者肺癌肝转移与免疫治疗效果之间的关系,结果发现肝转移的患者接受免疫治疗的总生存期 (overall survival, OS) ($HR = 1.82$, 95% CI : 1.59 ~ 2.08) 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS) ($HR = 1.68$, 95% CI : 1.49 ~

1.89) 均比无肝转移的患者差。在 IMpower130 研究^[26]中发现,对转移性非小细胞肺癌患者,与化疗组相比,免疫联合化疗可以提高患者中位 OS (13.9 个月 *vs* 18.6 个月, $HR = 0.79$, 95% CI : 0.64 ~ 0.98, $P = 0.033$) 以及中位 PFS (5.5 个月 *vs* 7.0 个月, $HR = 0.64$, 95% CI : 0.54 ~ 0.77, $P < 0.0001$);但是对于伴有肝转移的患者,免疫联合化疗相比单纯化疗没有明显获益,提示肝转移患者免疫治疗可能效果更差。Qiao et al^[27] 通过回顾接受免疫单药治疗或免疫基础联合治疗的 232 名晚期非小细胞肺癌患者,分析肿瘤不同转移部位对免疫治疗疗效的影响,结果发现相比其他器官转移,肝转移患者 PFS (2.3 个月, $P = 0.005$) 和 OS (9.8 个月, $P = 0.238$) 最短,肿瘤组织中浸润的 CD8⁺ 淋巴细胞更低;以免疫为基础的联合治疗,可以提高患者的肝内 PFS ($P = 0.056$) 和客观缓解率 (objective response rate, ORR) (41.7% *vs* 6.7%, $P = 0.030$)。以上研究提示相比于其他器官转移,肺癌肝转移患者免疫治疗未见明显生存获益。肺癌肝转移微环境处于免疫抑制状态,但免疫单药治疗获益有限,探讨以免疫为基础的联合治疗有望为患者带来更好的生存获益。

4.2 免疫联合化疗和抗血管生成治疗 对于表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变的晚期非小细胞肺癌患者,在表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKIs) 耐药后是否选择免疫联合疗法尚不明确。Cai et al^[28] 在对 EGFR-TKIs 耐药后免疫相关联合疗法疗效的回顾性真实世界研究中发现,在有肝转移的患者中,与免疫联合化疗组、化疗联合抗血管生成组相比,免疫联合化疗和抗血管生成组显示出优越的疗效 (中位 PFS 分别为 0.95 个月、3.48 个月和 6.44 个月, $P < 0.0001$)。

4.3 免疫联合放疗和抗血管生成治疗 Jiang et al^[29] 研究发现免疫联合放疗可以提高肝转移患者的 PFS;进一步通过肺癌小鼠模型发现,免疫联合放疗和抗血管生成治疗能够提高肿瘤组织中 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞和 IFN- γ ⁺ CD8⁺ T 细胞浸润,减少骨髓源抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) 的浸润,抑制肺癌肝转移,延长小鼠生存期。研究^[30]表明放射治疗可以增加肿瘤抗原释放,诱导 T 淋巴细胞浸润,促进抗肿瘤免疫反应,改善免疫治疗效果。探讨放疗与免疫治疗等联合治疗的最佳组合方式,有望为肺癌肝转移患者带来新的希望。

5 总结与展望

本文从肺癌肝转移的基本过程、相关蛋白和信号通路、免疫微环境、临床治疗进展几个方面综述了目前肺癌肝转移的机制研究以及治疗进展。深入探索肺癌肝转移的分子机制,特别是蛋白、信号通路和免疫微环境的变化,有助于开发新的治疗方法。针对特定蛋白和信号通路的靶向治疗可能为患者提供新的治疗选择。基于患者特定的肿瘤微环境,开发个体化的治疗策略,以提高治疗效果和患者生存率。鉴于肝转移患者对免疫治疗反应较差,免疫治疗与化疗、放疗和抗血管生成治疗的联合使用可能提高治疗效果,需要进一步研究最佳组合方式。需要通过更多的临床试验和真实世界研究,验证新治疗策略的有效性和安全性,为临床治疗提供指导。目前肺癌肝转移的治疗仍面临挑战,但随着对机制的深入理解和新治疗策略的开发,未来有望改善患者的预后。

参考文献

- [1] Siegel R L, Giaquinto A N, Jemal A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12–49. doi: 10.3322/caac.21820.
- [2] Li S, Qu Y, Liu L, et al. Comparative proteomic profiling of plasma exosomes in lung cancer cases of liver and brain metastasis [J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1): 180. doi: 10.1186/s13578-023-01112-5.
- [3] Ko J, Winslow M M, Sage J. Mechanisms of small cell lung cancer metastasis [J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(1): e13122. doi: 10.15252/emmm.202013122.
- [4] Tsilimigras D I, Brodt P, Clavien P A, et al. Liver metastases [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7: 27. doi: 10.1038/s41572-021-00261-6.
- [5] Wang H, Shui L, Chen R, et al. Occurrence and prognosis of lung cancer metastasis to major organs: a population-based study [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2023, 32(3): 246–53. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000785.
- [6] Yuan Y, Li Y, Wu X, et al. POH1 induces Smad3 deubiquitination and promotes lung cancer metastasis [J]. *Cancer Lett*, 2024, 582: 216526. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216526.
- [7] Lee J H, Sánchez-Rivera F J, He L, et al. TGF- β and RAS jointly unmask primed enhancers to drive metastasis [J]. *Cell*, 2024, 187(22): 6182–99. e29. doi: 10.1016/j.cell.2024.08.014.
- [8] Nadal E, Saleh M, Aix S P, et al. A phase I b/II study of galunisertib in combination with nivolumab in solid tumors and non-small cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 708. doi: 10.1186/s12885-023-11153-1.
- [9] Chastney M R, Kaivola J, Leppänen V M, et al. The role and

- regulation of integrins in cell migration and invasion [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2025, 26(2): 147–67. doi: 10.1038/s41580-024-00777-1.
- [10] Meder L, Orschel C I, Otto C J, et al. Blocking the angiopoietin-2-dependent integrin β -1 signaling axis abrogates small cell lung cancer invasion and metastasis [J]. *JCI Insight*, 2024, 9(10): e166402. doi: 10.1172/jci.insight.166402.
- [11] Lyon R P, Jonas M, Frantz C, et al. SGN-B6A: a new vedotin antibody-drug conjugate directed to integrin beta-6 for multiple carcinoma indications [J]. *Mol Cancer Ther*, 2023, 22(12): 1444–53. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-22-0817.
- [12] Peters S, Hollebecque A, Sehgal K, et al. Efficacy and safety of sigvatug vedotin, an investigational ADC, in NSCLC: updated phase 1 results (SGNB6A-001) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 8521. doi: 10.1200/jco.2024.42.16_suppl.8521.
- [13] Cassetta L, Pollard J W. A timeline of tumour-associated macrophage biology [J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(4): 238–57. doi: 10.1038/s41568-022-00547-1.
- [14] Lu C S, Shiau A L, Su B H, et al. Oct4 promotes M2 macrophage polarization through upregulation of macrophage colony-stimulating factor in lung cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 62. doi: 10.1186/s13045-020-00887-1.
- [15] Chang M M, Wu S Z, Yang S H, et al. FGF9/FGFR1 promotes cell proliferation, epithelial-mesenchymal transition, M2 macrophage infiltration and liver metastasis of lung cancer [J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(11): 101208. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101208.
- [16] Wu J Y, Huang T W, Hsieh Y T, et al. Cancer-derived succinate promotes macrophage polarization and cancer metastasis via succinate receptor [J]. *Mol Cell*, 2020, 77(2): 213–27. e5. doi: 10.1016/j.molcel.2019.10.023.
- [17] Yu J, Green M D, Li S, et al. Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination [J]. *Nat Med*, 2021, 27(1): 152–64. doi: 10.1038/s41591-020-1131-x.
- [18] Gieniec K A, Butler L M, Worthley D L, et al. Cancer-associated fibroblasts-heroes or villains? [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(4): 293–302. doi: 10.1038/s41416-019-0509-3.
- [19] Cords L, Engler S, Haberecker M, et al. Cancer-associated fibroblast phenotypes are associated with patient outcome in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(3): 396–412. e5. doi: 10.1016/j.ccell.2023.12.021.
- [20] Hsu Y L, Huang M S, Hung J Y, et al. Bone-marrow-derived cell-released extracellular vesicle miR-92a regulates hepatic pre-metastatic niche in lung cancer [J]. *Oncogene*, 2020, 39(4): 739–53. doi: 10.1038/s41388-019-1024-y.
- [21] Zhao Y, Jia Y, Wang J, et al. circNOX4 activates an inflammatory fibroblast niche to promote tumor growth and metastasis in NSCLC via FAP/IL-6 axis [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 47. doi: 10.1186/s12943-024-01957-5.
- [22] Zhang H, Yue X, Chen Z, et al. Define cancer-associated fibroblasts (CAFs) in the tumor microenvironment: new opportunities

- in cancer immunotherapy and advances in clinical trials[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 159. doi: 10.1186/s12943-023-01860-5.
- [23] Borrelli C, Roberts M, Eletto D, et al. *In vivo* interaction screening reveals liver-derived constraints to metastasis[J]. *Nature*, 2024, 632(8024): 411-8. doi: 10.1038/s41586-024-07715-3.
- [24] Jiang C, Li X, Sun B, et al. Extracellular vesicles promotes liver metastasis of lung cancer by ALAHM increasing hepatocellular secretion of HGF[J]. *iScience*, 2022, 25(3): 103984. doi: 10.1016/j.isci.2022.103984.
- [25] Tian B W, Han C L, Wang H C, et al. Effect of liver metastasis on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a systemic review and meta-analysis[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2023, 40(4): 255-87. doi: 10.1007/s10585-023-10217-7.
- [26] West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): 924-37. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30167-6.
- [27] Qiao M, Zhou F, Hou L, et al. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer patients with different metastases[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(1): 34. doi: 10.21037/atm-20-1471.
- [28] Cai R, Liu Y, Yu M, et al. A retrospective real-world study: the efficacy of immune-related combination therapies in advanced non-small cell lung cancer after resistance to EGFR-TKIs[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(12): 4355-65. doi: 10.1007/s00262-023-03570-9.
- [29] Jiang Y, Qiao S, Li L, et al. Combination of radiotherapy and Anlotinib enhances benefit from immunotherapy to liver metastasis and abscopal tumor from lung cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 128: 111441. doi: 10.1016/j.intimp.2023.111441.
- [30] Lee J C, Green M D, Huppert L A, et al. The liver-immunity nexus and cancer immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(1): 5-12. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1193.

Molecular mechanisms and clinical therapeutic advances in lung cancer liver metastasis

Ji Pengcheng^{1,2}, Ye Yuanzi³, Shao Changchun¹

(¹Dept of Oncology, ³Dept of Pathology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²Graduate School of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038)

Abstract Liver metastasis is one of the most common complications of advanced lung cancer and an important factor influencing patient prognosis and survival. Currently, there are limited effective treatment options for lung cancer patients with liver metastasis, leading to short survival and poor prognosis. In-depth studies of the related molecular mechanisms are crucial for advancing clinical translation and optimizing therapeutic strategies. In recent years, more and more studies of the mechanisms of liver metastasis in lung cancer have performed, particularly in areas such as the roles of different proteins, cell-cell interactions, and changes in the tumor microenvironment. This review summarizes the current understanding of the basic process of lung cancer liver metastasis, regulatory proteins, signaling pathways, tumor microenvironment changes, and clinical treatment progress. Emerging evidence highlights the critical involvement of TGF- β /smad signaling pathway and integrin family proteins in promoting lung cancer liver metastasis. In the tumor microenvironment, various cell types including mononuclear phagocytes, fibroblasts, and hepatocytes contribute to this metastatic process. Clinically, the combination of immunotherapy with chemotherapy, radiotherapy, and antiangiogenic therapy has shown potential to improve treatment outcomes. Furthermore, targeted therapy against specific pathways, proteins, and cells within the tumor microenvironment, as well as the integration of multiple treatment modalities, holds promise for becoming effective strategies in the future clinical management of lung cancer liver metastasis.

Key words lung cancer; liver metastasis; tumor microenvironment; immunotherapy; TGF- β /smad signaling pathway; integrin; combined therapy

Found program National Natural Science Foundation of China (No. 82002449)

Corresponding author Shao Changchun, E-mail: 13592844858@163.com