

# 晚期原发性肝癌新一线靶向药 乐伐替尼研究进展

于明华, 丁晓燕, 陈京龙 (首都医科大学附属北京地坛医院 肿瘤诊治中心, 北京 100015)

**摘要:** 原发性肝癌是全球范围内死亡率居第4位的恶性肿瘤, 在我国已居恶性肿瘤死亡率第2位。基于我国是乙型肝炎大国的国情, 2018年我国新发肝癌占全球肝癌的46.6%, 由于原发性肝癌特殊的肿瘤生物学行为, 仅20%~30%的患者能够在早期发现并接受手术切除等根治性治疗, 大多数患者在初诊时已处于晚期, 失去手术治疗机会, 因此系统治疗对于晚期肝癌患者尤为重要。2007年索拉非尼的上市给晚期肝癌患者带来了希望, 但由于其总有效率仅为2.3%, 且伴有严重的药物不良反应, 在治疗晚期肝癌患者方面受到了极大限制。目前随着对免疫治疗及靶向通路的深入探究, 晚期肝癌的系统性治疗发生了历史性转变, 2018年基于非劣性III期临床试验结果, 乐伐替尼是第2种获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的治疗晚期肝癌的一线药物。2017年中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 公布的III期临床试验的中国患者亚组分析表明, 乐伐替尼对于中国患者获益更明显。2018年9月正式确认乐伐替尼可在国内获批上市, 基于近5年在我国使用乐伐替尼的经验, 本文对关于乐伐替尼在肝癌方面的临床试验、联合治疗进行综述。

**关键词:** 乐伐替尼; 晚期肝癌; 靶向药物; 肝功能异常; 免疫治疗

## Progress of lenvatinib as a new first-line agent on treatment of advanced primary liver cancer

Yu Minghua, Ding Xiaoyan, Chen Jinglong (*Department of Medical Oncology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China*)

**Abstract:** Primary liver cancer is the fourth leading causes of cancer-related death worldwide and the second in China. Based on the national conditions of China as a large country of hepatitis B, new liver cancer in China accounted for 46.6% of global liver cancer in 2018. Due to the special tumor biological behavior of primary liver cancer, curative treatments such as hepatic resection, liver transplantation and radiofrequency ablation are indicated in only 20%~30% of patients. Most patients are diagnosed at advanced stages when curative therapies are no longer available. Therefore, systematic treatment is particularly important for patients with advanced liver cancer. Sorafenib had remained as the only United States Food and Drug Administration (US-FDA) approved systemic therapeutic agent since its approval in 2007, however, as the total effective rate was only 2.3%, and accompanied by serious drug side effects, sorafenib has been greatly restricted in advanced liver cancer. The systematic treatment of advanced liver cancer has undergone a historic change. Based on the results of the phase III clinical trial of lenvatinib, lenvatinib is a first-line drug newly approved by the food and Drug Administration (FDA) for the treatment of advanced liver cancer. In 2017, the subgroup analysis of Chinese patients in phase III clinical trial published by the Chinese society of Clinical Oncology (CSCO) showed that lenvatinib had more obvious benefits. In

September 2018, it was confirmed that lenvatinib could be approved in China. Based on the experience of using lenvatinib in China in the past 5 years, this article reviewed the clinical trials and combination treatments of lenvatinib in primary liver cancer.

**Key words:** Lenvatinib; Advanced hepatocellular carcinoma; Targeted drugs; Abnormal liver function; Immune checkpoint inhibitors

抗血管生成药物乐伐替尼是主要作用于血管内皮生长因子1-3、成纤维细胞生长因子1-4、血小板源性生长因子 $\alpha$ 等受体上的一种口服多靶点酪氨酸酶抑制剂。这些受体在癌细胞中过度表达,引起肿瘤细胞的侵袭性生长和晚期转移<sup>[1-4]</sup>。2015年乐伐替尼在美国、欧洲及日本上市,用于治疗侵袭性、局部晚期或转移性分化型甲状腺癌<sup>[5,6]</sup>,并于2016年在美国和欧洲获得批准与依维莫司联合用药,治疗既往使用过靶向药物治疗的晚期肾细胞癌患者<sup>[7]</sup>。

原发性肝癌致死率居全球第4位,高居我国第2位<sup>[8,9]</sup>。2018年以前对于晚期原发性肝癌患者的一线用药只有索拉非尼,但由于其总体有效率仅为2.3%,且随服药时间的增加其耐药性及难以忍受的不良反应也限制了晚期肝癌患者的使用<sup>[10-13]</sup>,更多可替代索拉非尼的一线用药中已进行到III期临床试验的舒尼替尼、布立替尼、利尼伐尼、厄洛替尼联合索拉非尼等最终均无阳性结论产生。仅Kudo等<sup>[14]</sup>在2018年发表的多中心、随机、双盲III期临床非劣性研究试验结果表明乐伐替尼不劣于索拉非尼。2018年8月美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准乐伐替尼可用于晚期肝癌患者的一线治疗。基于REFLECT(III期临床试验)中国亚组试验结果,乐伐替尼于2018年9月正式在国内获批上市,用于晚期肝癌的一线治疗。乐伐替尼成为索拉非尼上市10年来一线用药的可替代药物,也在我国使用近5年,现从乐伐替尼单药应用的前期研究到国外现况进行分析,探究乐伐替尼单药、联合免疫及联合微创治疗晚期肝癌的临床作用。

## 1 乐伐替尼单药在肝癌方面前期临床研究

1.1 I期、II期、III期临床试验 Ikeda等<sup>[15]</sup>于2016年发表的I期试验评估了抗甲状腺癌药物乐伐替尼在肝癌患者中的最大耐受剂量、药物代谢率、药物动力学及疗效,结果表明12 mg/d与8 mg/d分别是Child-Pugh A级组(11例)与Child-Pugh B级组(9例)患者的最适剂量。2017发表的一项II期试验是一个单臂、开放性、多中心的临床试验,其结果表明乐伐替尼总有效率(overall response rate, ORR)为37%,疾病控制率(disease control rate, DCR)

为78%,中位疾病进展时间(time to progression, TTP)为7.4个月,中位总生存时间(overall survival, OS)为18.7个月;在安全性方面,常见的不良反应为高血压、手足红肿综合症、食欲减退和蛋白尿,均在可控范围内发生<sup>[16]</sup>。乐伐替尼的II期试验结果提示对晚期肝癌患者有一定疗效。2018年的一项多中心、随机、双盲III期临床非劣性研究中入组954例患者1:1随机口服索拉非尼(476例)或乐伐替尼(478例)作为一线治疗,在主要终点方面:乐伐替尼组患者mOS为13.6个月,较索拉非尼组(12.3个月)延长( $HR = 0.92$ ), $HR$ 低于所设的非劣效临界值1.08;在次要终点方面:乐伐替尼组患者的中位无进展生存时间(progression-free survival, PFS)为7.4个月,显著长于索拉非尼组(3.7个月,  $OR = 0.66$ ,  $P < 0.001$ );中位TTP为8.9个月,明显长于索拉非尼组(3.7个月,  $OR = 0.63$ ,  $P < 0.001$ );ORR为24.1%,明显高于索拉非尼组9.2%( $OR = 5.01$ ,  $P < 0.001$ )<sup>[14]</sup>。上述I期、II期、III期临床试验提示原有抗甲状腺癌药物可在晚期肝癌患者中获益,使晚期肝癌患者有了新的药物治疗选择,但两种靶向药物的更合适人群特征值得进一步研究。

1.2 REFLECT(III期临床试验)中国亚组试验 乐伐替尼I期、II期临床试验纳入的患者均来自韩国和日本,III期中69%的患者来自亚洲,在2017年CSCO会议中公布的乐伐替尼III期试验中国研究结果表明,在中国人群亚组中,乐伐替尼可延长患者总OS达15个月,显著高于索拉非尼的10.2个月( $HR = 0.37$ , 95%CI: 0.55~0.56,  $P = 0.026$ );乐伐替尼的中位PFS为9.2个月,显著高于索拉非尼的3.6个月( $HR = 0.55$ , 95%CI: 0.42~0.72,  $P = 0.00001$ )。安全性方面,乐伐替尼组和索拉非尼组发生由于治疗引起相关不良反应的患者数类似<sup>[17]</sup>。III期非劣性试验的结果证实了乐伐替尼在晚期肝癌患者的疗效是值得肯定的,但对于全球肝癌病因来说,西方主要以丙型肝炎为主,我国则以乙型肝炎为主,这种差异对患者的生存和预后具有显著影响,也使得研究者发现乐伐替尼对于乙型肝炎肝癌

患者的疗效优于丙型肝炎肝癌患者<sup>[17]</sup>, 预示着乐伐替尼对于我国主要以乙型肝炎为因导致的肝癌患者的获益增加。

## 2 乐伐替尼单药治疗肝癌研究进展

**2.1 乐伐替尼与肝脏毒性** 乐伐替尼在肝内主要通过P4503A酶(CYP3A酶)代谢, 还有极少部分在肾脏代谢<sup>[18]</sup>。在抗肿瘤过程中, 乐伐替尼可引起转氨酶升高, 甚至出现致命性的急性肝损伤, 乐伐替尼获批在肾癌、甲状腺等实体瘤患者中的应用剂量是25 mg/d<sup>[15-17]</sup>, 多数肝癌患者肝功能均异常<sup>[19]</sup>, 难以耐受此剂量。I期临床研究表明采用乐伐替尼治疗的肝癌患者天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和胆红素均升高, 提示肝功能储备差的患者更易出现药物毒性, 70%的患者因为肝功能不能耐受而降低使用剂量。同时, 相关观察性研究也报道了服用乐伐替尼患者的肝功能变化: Hiraoka等<sup>[20]</sup>的一项观察性研究入选的123例患者中, 中位OS为11.3个月, 在服药后第2周和第4周评价肝功能, 早期尤其在2周内肝功能异常很常见。在乐伐替尼治疗中, 肝损伤导致血清酶升高的机制尚不明确, 但这种损伤可能是多种特异性酪氨酸激酶抑制剂抑制细胞激酶的直接作用。此外, 乐伐替尼在肝脏中被肝内P4503A酶去甲基, 尤其是CYP3A4酶。然而CYP3A4酶诱导物或抑制剂对乐伐替尼没有产生明显协同或拮抗作用, 也没有引起临床相关的药物-药物相互作用。所以对于合并其他需要口服CYP3A4酶诱导物或抑制剂疾病的患者同时口服乐伐替尼是否可行, 目前尚无真实世界研究的证据。III期临床试验所纳入的患者肝功能均为Child-Pugh A级, 对于肝功能Child-Pugh B级患者, 尚无真实世界数据, 肝功能较差时是否可耐受乐伐替尼的肝毒性需更多的真实数据证实。

**2.2 乐伐替尼剂量与有效性** 乐伐替尼在除肝癌外的其他实体瘤的靶向治疗中, 采用的剂量均>12 mg/d, 但由于多数肝癌患者的肝功能欠佳, 初始基于体质量给予标准剂量后, 大多数均由于自身发生不良反应而降低剂量, 口服乐伐替尼的剂量低于标准剂量疗效是否可行? Sasaki等<sup>[21]</sup>发现乐伐替尼剂量调整与患者预后显著相关, 用药第8周时, 相对剂量强度(实际给药剂量与标准剂量强度之比)≥67%的患者与相对剂量强度<67%的患者相比, 其OS显著延长( $P=0.003$ ), 由此可见, 肝功能较好的患者发生不良反应少, 接受标准剂量的周期越长, 抗肿瘤效应大大增加, 即使有改变剂量的情况发生, 若能够忍受的剂量≥67%标准剂量, 其获益也是明确

的, 但对于调整剂量<67%标准剂量的患者, 继续服用乐伐替尼的获益不明显, 可选择其他治疗方式继续抗肿瘤治疗。同时Takahashi等<sup>[22]</sup>研究表明, 在纳入的50例口服乐伐替尼的患者中, 第8周的相对剂量强度与肿瘤的客观缓解程度显著相关, 第8周相对剂量强度≥75%的患者达到客观缓解的比例更高, 无疾病进展时间更长。由此可见, 患者服药后第8周时的剂量调整是乐伐替尼疗效的关键。

**2.3 乐伐替尼的安全性** 因不良反应而调整乐伐替尼的剂量最终可能导致患者预后不佳, 了解可能出现的不良反应并针对性地预防可使得患者服用标准剂量的周期更长, 从而获得较长的生存期。I期临床试验中, 94.9%的患者出现不良反应, 90%的患者出现药物相关的不良事件。II期临床试验的46例患者中74%出现治疗相关的不良反应, 10例在早期因为药物相关不良反应终止用药。III期临床试验表明乐伐替尼组最常见的不良反应依次为高血压(201例, 42%)、腹泻(184例, 39%)、食欲不振(162例, 34%)和体质量下降(147例, 31%)。乐伐替尼组中8例(2%)发生了致命性不良反应: 3例出现肝脏衰竭, 3例出现脑出血, 2例出现呼吸衰竭, 因乐伐替尼治疗相关不良反应导致治疗暂停的占40%(190例), 剂量减少的占37%(176例), 出现严重不良反应而停止用药的占9%(42例)。I期、II期、III期临床研究均有患者因出现不能避免的3级以上的不良反应而改变剂量及停药。由于靶向药物的不良反应在肝癌患者中发生率极高, 有效的提前预测及治疗尤为重要。常见的酪氨酸激酶抑制剂的不良反应均可控制, 高血压可通过降压药物控制, 根据患者的一般情况选择合适的降压药物, 目前尚无指南推荐哪种类型的降压药物更适合治疗合并使用酪氨酸激酶抑制剂的患者<sup>[23]</sup>。乐伐替尼治疗相关血小板减少在肝癌患者中的发生率高于其他实体瘤患者<sup>[24]</sup>, 采用脾动脉栓塞术可解决这一问题, 从而延长用药时间, 改善患者预后。皮肤问题也常出现在使用乐伐替尼的患者中<sup>[25]</sup>, 为避免这类问题, 应充分提供优质的护理服务, 保持皮肤干燥, 如有瘙痒等症状, 早期应用皮肤涂抹类药物可有效缓解, 避免因抓伤造成的严重不良反应。腹泻、食欲不振等不良反应均伴随肝功能较差发生, 避免食用辛辣刺激食物, 且早期应用保肝药物可有效缓解。根据已发表的大型临床试验分析的不良反应种类有限, 在真实世界中可能会出现发生率较低的不良事件, 需要充分密切观察患者情况, 避免其严重化, 从而因高级别的不良反应而停药。

### 3 乐伐替尼联合治疗肝癌

**3.1 乐伐替尼联合免疫抑制剂** 作为一种典型的炎症相关实体肿瘤,肝癌肿瘤微环境中可产生复杂的免疫应答过程和多种免疫因子<sup>[26,27]</sup>,从而导致了癌症的免疫逃逸,免疫检查点治疗可阻断原发性肝癌相关的炎症反应及后续的免疫逃逸过程,从而提高治疗有效率。由于大多数酪氨酸激酶抑制剂在肝内代谢,严重影响肝功能,而免疫检查点药物不经肝脏代谢,不会对原本较差的肝功能造成不良影响。2020年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)发布的keynote524研究是一项关于乐伐替尼联合派姆单抗(Pembrolizumab K药)的多中心、开放的Ib期临床试验的最新结果<sup>[28]</sup>,探索了乐伐替尼联合K药治疗晚期肝癌的安全性和疗效。结果显示ORR可达46%,这是目前所有晚期肝癌治疗研究中最高的肿瘤客观缓解率,总OS可达22个月,且未出现新的严重的安全问题。2020年美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤讨论会(American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Oncology Symposium, ASCO-GI)公布了乐伐替尼联合纳武利尤单抗(nivolumab, O药)一线治疗肝细胞癌的Ib期临床研究结果<sup>[29]</sup>,这项研究共入组30例患者,均接受乐伐替尼联合O药治疗,其中BCLC-B期17例、BCLC-C期13例。最新结果显示,30例患者中3例患者达到完全缓解,整体完全缓解率10%(3例),部分缓解率66.7%(20例),客观缓解率为76.7%(23例),DCR为96.7%(29例)。乐伐替尼联合免疫治疗的分子基础也同样提示其有效性。Yukiko等<sup>[30]</sup>的基础研究揭示了乐伐替尼联合anti-PD-1抗体治疗优于其他酪氨酸激酶抑制剂的分子机制,乐伐替尼与anti-PD-1抗体先后处理小鼠肿瘤,可减少与肿瘤相关巨噬细胞的产生,提高CD8<sup>+</sup>T细胞比例,尤其是可提高CD8<sup>+</sup>T产生干扰素 $\gamma$ (interferon gamma  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ),此干扰素转录活跃,小鼠肿瘤缩小更加明显。Kimura等<sup>[31]</sup>研究表明,乐伐替尼在抗肿瘤过程发挥免疫调节作用,在Hepal-6小鼠模型中乐伐替尼的抗肿瘤活性借助CD8<sup>+</sup>T细胞发挥作用,联合anti-PD-1抗体与单一治疗相比可显著减小肿瘤体积,提高抗肿瘤活性。Qiu等<sup>[32]</sup>比较了乐伐替尼、阿帕替尼、索拉非尼、瑞格菲尼等在小鼠中的抗肿瘤免疫作用,同样发现乐伐替尼可使PD-L1蛋白高表达。以上研究均表明乐伐替尼在联合免疫治疗中的优越性,上述临床试验的最终结果可能会改变目前晚期肝癌一线药物治疗的方向。

**3.2 乐伐替尼联合动脉化疗栓塞治疗** 对于动脉化疗栓塞难治型晚期肝癌患者,在乐伐替尼上市前,尚无临床结果表明可延长其生存期。日本学者发表的一项多中心数据分析表明<sup>[33]</sup>,对于这类患者联合乐伐替尼治疗,中位无进展生存期达5.8个月,显著长于索拉非尼的3.2个月及继续再行肝动脉化疗栓塞术的2.4个月( $P < 0.001$ )。在索拉非尼上市后,有研究表明,与单独消融治疗相比,消融联合索拉非尼治疗的患者生存期及安全性有显著改善<sup>[34]</sup>,目前尚无消融联合乐伐替尼治疗的相关研究,消融与乐伐替尼联合治疗是否使更多的晚期肝癌患者获益,是值得研究的方向。

### 4 结论

从乐伐替尼非劣性III期临床试验开始,肝癌的系统治疗药物呈现出复杂多样,从唯一一线用药索拉非尼到乐伐替尼、多纳非尼等新一线药物的上市,但对于如何选择多种一线药物作为患者最适的治疗方案尚无明确指南。目前已有乐伐替尼或索拉非尼的生物学标记物假设预测药物疗效<sup>[35,36]</sup>,但还需与真实的临床试验相结合。考虑肝癌患者较为复杂的肝功能,药物剂量是首要考虑的问题,提高药物口服剂量带来的获益更多还是会额外增加不良反应的发生?2020年ASCO发布的乐伐替尼联合免疫治疗研究结果表明,乐伐替尼联合免疫治疗的效果显著,且免疫治疗在诸多类型癌症患者中的获益明显,肝癌免疫基础研究也表明,免疫治疗会增加晚期肝癌的治疗获益,免疫治疗联合TKI的方式在未来可能逐渐成为一线用药,且乐伐替尼的基础研究表明相较于其他TKI类药物更适合联合免疫治疗,但仍需临床试验的结果证实。未来的2年至3年随着相关晚期肝癌系统治疗的临床数据发表,晚期肝癌的治疗会发生历史性转变,为更多的晚期肝癌患者带来希望。

### 参考文献

- [1] MATSUI J, YAMAMOTO Y, FUNAHASHI Y, et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition[J]. Int J Cancer, 2008, 122(3):664-671.
- [2] MATSUI J, FUNAHASHI Y, UENAKA T, et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(17):5459-5465.
- [3] 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.

- [4] 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.
- [5] SCHLUMBERGER M, TAHARA M, WIRTH L J, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer[J]. *N Engl J Med*,2015,372(7):621-630.
- [6] FUGAZZOLA L, ELISEI R, FUHRER D, et al. 2019 European thyroid association guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer[J]. *Eur Thyroid J*,2019,8(5):227-245.
- [7] MOTZER R J, HUTSON T E, GLEN H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial[J]. *Lancet Oncol*,2015,16(5):1473-1482.
- [8] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*,2018,68(6):394-424.
- [9] 冉建朝, 王乐, 张玥, 等. 中国人群肝癌所致DALYs疾病负担:1990~2016年长期分析及预测[J]. *中国循证医学杂志*,2018,18(5):401-409.
- [10] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2018,391(10127):1301-1314.
- [11] Villanueva A. Hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*,2019,380:1450-1462.
- [12] LLOVET J, RICCI S, MAZZAFERRO V. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*,2008,359(4):378-390.
- [13] SUYAMA K, IWASE H. Lenvatinib: a promising molecular targeted agent for multiple cancers[J]. *Cancer Control*,2018,25(1):107327481878936.
- [14] 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.
- [15] IKEDA M, OKUSAKA T, MITSUNAGA S, et al. Safety and pharmacokinetics of Lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*,2016,22(6):1385-1394.
- [16] IKEDA K, KUDO M, KAWAZOE S, et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol*, 2017,52(4):512-519.
- [17] 2017 CSCO-仑伐替尼REFLECT研究中国结果公布[J]. *中华肿瘤防治杂志*,2017(19):1365-1365.
- [18] SHUMAKER R, ALURI J, FAN J, et al. Influence of hepatic impairment on lenvatinib pharmacokinetics following single-dose oral administration[J]. *J Clin Pharmacol*,2015,55(3):317-327.
- [19] 王铭, 唐红. 肝功能评价体系现状和研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2017,9(2):26-31.
- [20] HIRAOKA A, KUMADA T, ATSUKAWA M, et al. Early relative change in hepatic function with lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Oncology*,2019,97(6):334-340.
- [21] SASAKI R, FUKUSHIMA M, HARAGUCHI M, et al. Response to Lenvatinib is associated with optimal relative dose intensity in hepatocellular carcinoma: experience in clinical settings[J]. *Cancers (Basel)*,2019,11(11):1769.
- [22] TAKAHASHI A, MORIGUCHI M, SEKO Y, et al. Impact of relative dose intensity of early-phase Lenvatinib treatment on therapeutic response in hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Res*,2019,39(9):5149-5156.
- [23] 张志仁, 邵群. 靶向药物诱导高血压的研究进展[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*,2017,9(9):11-14.
- [24] SATO N, BEPPU T, KINOSHITA K, et al. Partial splenic embolization for lenvatinib therapy-associated thrombocytopenia among patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Res*,2019,39(12):6895-6901.
- [25] 黄烽如, 刘连科, 钱依, 等. 酪氨酸激酶抑制剂不良反应[J]. *药学与临床研究*,2019,27(2):108-112.
- [26] HUZZ J, MELIS M, SARPEL U. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma is most often associated with tumour hypoxia or a systemic inflammatory response[J]. *HPB (Oxford)*, 2012,14(8):500-505.
- [27] NISHIDA N, KUDO M. Immunological microenvironment of hepatocellular carcinoma and its clinical implication[J]. *Oncology*, 2017,92(Suppl 1):40-49.
- [28] FINN R S, IKEDA M, ZHU A X, et al. Phase II b study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*,2020,38(26):2960-2970.
- [29] Kudo M, Ikeda M, Motomura K, et al. A phase I b study of lenvatinib (LEN) plus nivolumab (NIV) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): study 117[J]. *J Clin Oncol*,2020,38(4\_suppl):513.
- [30] YUKIKO Y, GHOSH S, KITANO H, et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8<sup>+</sup> T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway[J]. *PLoS One*,2019,14(2):e0212513.
- [31] 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.
- [32] QIU M J, HE X X, BI N R, et al. Effects of liver-targeted drugs on expression of immune-related proteins in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Clin Chim Acta*,2018,485:103-105.
- [33] SHIMOSE S, KAWAGUCHI T, TANAKA M, et al. Lenvatinib prolongs the progression-free survival time of patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma refractory to transarterial chemoembolization: a multicenter cohort study using data mining analysis[J]. *Oncol Lett*,2020,20(3):2257-2265.
- [34] 孙晓, 徐恩松, 邱春玉, 等. 微波消融术联合索拉非尼治疗原发性肝癌的效果观察[J]. *实用癌症杂志*,2018,33(4):664-667.
- [35] SHIMOSE S, IWAMOTO H, NIIZEKI T, et al. Clinical significance of adverse events for patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib: a multicenter retrospective study[J]. *Cancers (Basel)*,2020,12(7):1867.
- [36] TAKAHASHI A, MORIGUCHI M, SEKO Y, et al. Early tumor shrinkage as a predictive factor for outcomes in hepatocellular carcinoma patients treated with lenvatinib: a multicenter analysis[J]. *Cancers (Basel)*,2020,12(3):754.

收稿日期: 2020-09-21

于明华, 丁晓燕, 陈京龙. 晚期原发性肝癌新一线靶向药乐伐替尼研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2023,15(2): 18-