

## ·综述 General review·

## 仑伐替尼治疗中晚期肝癌的研究进展

吕 玲, 邹 威, 陈晓明

**【摘要】** 仑伐替尼是晚期肝癌的一线分子靶向治疗药物,国内外已有很多关于仑伐替尼疗效相关研究报道,但其影响因素尚不清楚。免疫检查点抑制剂是一类新型抗肿瘤药物,在多种晚期肿瘤治疗中有较好的疗效。本文就仑伐替尼治疗晚肝癌的疗效及其影响因素、联合免疫检查点抑制剂治疗晚期肝癌的研究进展、与中期肝癌标准治疗 TACE 之间的关系、治疗期间病情进展的治疗方法以及对于 REFLECT 试验排除患者仑伐替尼的有效性和安全性等方面分别进行介绍,以期对指导肝癌的临床治疗有所帮助。

**【关键词】** 肝细胞癌; 仑伐替尼; 系统治疗; 免疫治疗; BCLC B 期; 进展

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-11-1128-04

**Research progress in lenvatinib for the treatment of mid-to-advanced hepatocellular carcinoma** LV Ling, ZOU Wei, CHEN Xiaoming. Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Guangzhou, Guangdong Province 510080, China

Corresponding author: CHEN Xiaoming, E-mail: cjr.chenxiaoming@vip.163.com

**【Abstract】** Lenvatinib is an approved first-line molecular targeted therapeutic agent for mid-to-advanced hepatocellular carcinoma (HCC), and many studies on the efficacy of lenvatinib have been reported at home and abroad, but the factors that affect its therapeutic efficacy are still not clear. Immune checkpoint inhibitors (ICI) are novel antitumor drugs, which have already achieved satisfactory effect for a variety of advanced tumors. This paper aims to make a comprehensive review about lenvatinib for the treatment of mid-to-advanced HCC, focusing on its curative effect and influencing factors, the progress in its combination use with ICI for advanced HCC, its relationship to the standard TACE for mid-stage HCC, therapeutic measures for disease progression during treatment, and the effectiveness and safety of lenvatinib in treating patients who have been excluded by REFLECT trial, etc. so as to provide practical guidance for the clinical treatment of HCC. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 1128-1131)

**【Key words】** hepatocellular carcinoma; lenvatinib; systemic treatment; immunotherapy; BCLC B stage; progression

仑伐替尼是一种口服多靶点酪氨酸激酶受体抑制剂,可以阻滞肿瘤细胞内包括血管内皮生长因子受体 1-3、成纤维细胞生长因子受体 1-4、血小板源性生长因子受体- $\alpha$ 、干细胞生长因子受体以及转染期间重排基因在内的一系列调节因子,从而抑制肿瘤细胞的生长、浸润和转移,延长肝癌患者的生存时间<sup>[1]</sup>。Ⅲ期 REFLECT 临床研究显示,仑伐替尼治疗晚期肝癌的客观反应率(objective response rate, ORR)、总体生存时间(overall survival, OS)、无进展生存期(progression free survival, PFS)并不低于索拉

非尼。目前国内外一些指南已将仑伐替尼列为晚期肝癌的一线治疗用药。有研究表明,仑伐替尼对 BCLC 中期患者也显示了较好的疗效。近期,亚太原发性肝癌专家会议(APPLE)上提出 BCLC 中期 HCC 高肿瘤负荷的患者在 TACE 不适宜情况下,尽早进行系统治疗可提高 ORR<sup>[2]</sup>。本文就仑伐替尼治疗晚期肝癌的疗效及其影响因素、联合免疫检查点抑制剂治疗晚期肝癌的研究进展、与中期肝癌标准治疗 TACE 之间的关系、治疗期间病情进展的治疗方法以及对于 REFLECT 试验排除患者仑伐替尼的有效

性和安全性等方面分别进行介绍。

## 1 仑伐替尼治疗晚期肝癌的疗效及其影响因素

### 1.1 仑伐替尼治疗晚期肝癌的 ORR

Ⅲ期 REFLECT 临床研究显示,仑伐替尼治疗晚期肝癌的ORR 按 mRECIST、RECIST 标准评价分别为 40.6%和 18.8%<sup>[3]</sup>。许多真实世界研究报道,根据 mRECIST、RECIST 评估标准仑伐替尼治疗晚期肝癌的 ORR 分别为 29.9%~53.5%和 14%~25%<sup>[49]</sup>。有研究表明,基线时白蛋白-胆红素(albumin-bilirubin, ALBI)指数评分 1 级、PS 良好、Child-Pugh A 级且 Child-Pugh 评分为 5 分(CP-5A)的患者具有较高的 ORR<sup>[4,10-11]</sup>。另有研究显示,在 4 周或 8 周时,患者口服仑伐替尼的相对剂量强度(relative dose intensity, RDI)与 ORR、PFS 和 OS 相关<sup>[12-15]</sup>。高 RDI 患者与良好肝功能、低肿瘤分期和初始治疗时给予全剂量仑伐替尼相关<sup>[6,12,14-15]</sup>,但 RDI 作为 ORR 相关的显著预测因素价值还待进一步研究及验证。

### 1.2 仑伐替尼治疗晚期肝癌的 PFS

Ⅲ期 REFLECT 临床研究显示,仑伐替尼治疗晚期肝癌的中位 PFS 为 7.3 个月<sup>[3]</sup>。真实世界回顾性研究为 4.3~9.8 个月<sup>[4,7,16]</sup>。Hatanaka 等<sup>[16]</sup>报道 BCLC 中期、是否存在肝外转移与 PFS 显著相关。另一项研究显示,CP-5A、肿瘤≥40 mm 与 PFS 显著相关<sup>[11]</sup>;而仑伐替尼治疗期间不良反应与低 PFS 相关,因此保持良好的肝功能、低肿瘤负荷以及治疗期间及时处理不良反应有助于延长 PFS。Takahashi 等<sup>[14]</sup>发现,8 周时 RDI≥75%的患者疗效优于 RDI<75%的患者。因此,良好肝功能、BCLC 中期(或低肿瘤负荷)、维持较高 RDI 的患者有望获得良好 PFS。

### 1.3 仑伐替尼治疗晚期肝癌的 OS

Ⅲ期 REFLECT 临床研究显示,仑伐替尼治疗晚期肝癌的中位 OS 为 13.6 个月<sup>[3]</sup>。真实世界回顾性研究为 7.1~13.3 个月<sup>[6-10]</sup>。改良 ALBI(mALBI)2b 级或 3 级、Child-Pugh B 级、BCLC 晚期和 C 反应蛋白升高是影响 OS 的显著不利因素<sup>[6,10,17]</sup>。Sasaki 等<sup>[6]</sup>报道,在 8 周时仑伐替尼 RDI 较高(>67%)的患者,在 OS 上明显获益。在以往的研究中,由于观察时间较短,因此需要足够的随访时间来进一步研究 OS 的预测因素。

## 2 仑伐替尼联合免疫检查点抑制剂治疗晚期肝癌的研究进展

免疫检查点抑制剂主要包括程序性死亡受体-1

(programmed death-1, PD-1)及其配体(programmed death ligand 1/2, PD-L1/2)、细胞毒性 T 淋巴细胞蛋白 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)等,它们通过抑制 T 细胞增殖或诱导 T 细胞凋亡的负性调控因子过表达,从而促进免疫抑制性肿瘤微环境(tumor micro-environment, TME)形成。PD-1、PD-L1/2 和 CTLA-4 抑制剂可以有效地产生抗肿瘤免疫效应,从而较大程度拮抗肿瘤细胞免疫逃逸<sup>[18]</sup>。而仑伐替尼作为一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,能拮抗血管生成,使肿瘤血管正常化,从而恢复肝癌 TME 抗肿瘤免疫力。一项研究仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗晚期 HCC 的 I B 期临床试验中纳入了 100 例不可切除晚期肝癌患者,该研究结果显示 ORR 为 46%(mRECIST),中位 PFS 和 OS 分别为 9.5 个月和 22 个月<sup>[19]</sup>,表明二者联合治疗晚期 HCC 患者具有较好的协同作用。目前仑伐替尼(E7080/MK-7902)联合帕博利珠单抗(MK-3745)对比仑伐替尼单药治疗晚期 HCC 的Ⅲ期临床试验正在进行中(NCT03713593)。

## 3 仑伐替尼在中期肝癌治疗中的研究进展

TACE 是 BCLC 中期肝癌患者的标准治疗方法,然而,并非所有患者都能从 TACE 中获益<sup>[20]</sup>。一项前瞻性观察试验(OPTIMIS 试验)显示,在 TACE 抵抗的患者患者中,接受索拉非尼治疗患者的 OS 优于继续 TACE 治疗的患者,TACE 抵抗患者选择仑伐替尼、索拉非尼和继续 TACE 治疗的中位 PFS 分别为 5.8、3.2 和 2.4 个月<sup>[21-22]</sup>。Kudo 等<sup>[23]</sup>报道,在超过 up-to Seven 标准的中期 HCC 患者中,仑伐替尼组比 TACE 组有更高的 ORR、更长的 PFS 和 OS;比较基线和治疗结束时的 ALBI 评分,仑伐替尼组 ALBI 评分维持不变,而 TACE 组 ALBI 评分变差。AASLD 共识声明指出,当患者肿瘤负荷小且结节可超选择性插管时,局部 TACE 仍可能是最佳治疗方法;出现 TACE 不适宜时,推荐引入系统治疗可提高患者的 ORR<sup>[2]</sup>。对于肿瘤负荷巨大而不能切除的中期肝癌患者,TACE 联合靶向或/和免疫治疗为未来治疗的发展趋势<sup>[24]</sup>。但后续仑伐替尼并没有获得 TACE 进展后治疗推荐的循证支持,仑伐替尼在 BCLC 中期患者中有较高 ORR,可能与抑制肿瘤新生血管生成,而在影像学上表现为肿瘤的强化减弱有关。

## 4 仑伐替尼治疗期间病情进展后的治疗

迄今为止,已有不少索拉非尼治疗期间病情进

展后的研究报道,而仑伐替尼治疗期间病情进展后的研究鲜有报道。一项分析研究显示,仑伐替尼治疗期间病情进展的 156 例患者,接受其他抗肿瘤治疗(包括索拉非尼、氟尿嘧啶和顺铂等)的 OS 优于 REFLECT 研究中的 OS(20.8 个月比 13.6 个月)<sup>[25]</sup>。仑伐替尼治疗期间病情进展后能够接受其他抗肿瘤治疗的关键因素为肝功能 Child-Pugh A 级和 PS ≤ 1; ALBI grade 1、mALBI grade 1 or 2a、Child-Pugh A 是其预测因素<sup>[12-13,26-27]</sup>。真实世界的研究表明,病情进展后靶向药物的序贯治疗可使患者生存获益<sup>[28]</sup>。但目前涉及的样本量较小,建立仑伐替尼耐药后的后线治疗,仍需进一步的研究。

## 5 对 REFLECT 研究中排除患者的疗效和安全性分析

REFLECT 研究中排除了既往系统治疗、门静脉主干侵犯、胆管侵犯、肿瘤占肝脏 ≥ 50%、Child-Pugh B 级的患者<sup>[3]</sup>。因此,仑伐替尼对这些患者的治疗效果仍不确定。Maruta 等<sup>[7]</sup>报道,既往是否存在系统治疗的患者 ORR 分别为 35% 和 44%; Child-Pugh A 级患者接受仑伐替尼一线治疗以及二线或以上治疗的患者中位 PFS 分别为 5.2 个月和 4.8 个月;高肿瘤负荷的患者(门静脉主干和/或胆管侵犯或肿瘤占据肝脏 ≥ 50%)与低肿瘤负荷患者的 ORR 相同,PFS 分别为 3.9 个月和 5.3 个月,两者差异无统计学意义。Sho 等<sup>[29]</sup>报道,符合 REFLECT 标准的患者与不符合 REFLECT 标准的患者其 ORR 和 PFS 差异无统计学意义(61.5%, 10.3 个月比 48.3%, 9.8 个月);其中,ORR 和 PFS 在接受过靶向治疗的患者和未接受过靶向治疗的患者(44.4%, 11.1 个月比 56.9%, 9.1 个月)、侵犯门静脉主干与未侵犯门静脉主干的患者(40.0%, 5.6 个月比 54.3%, 9.9 个月)以及肿瘤负荷 ≥ 50% 和 < 50% 的患者(33.3%, 8.6 个月比 56.3%, 9.9 个月)差异均无统计学意义。以上 2 项研究均显示,Child-Pugh B 级与 A 级患者的疗效无明显差异。因此,仑伐替尼对 REFLECT 研究中排除的患者是有效的,由于是小样本量研究,故需进一步验证,而仑伐替尼作为二线及以上治疗效果可能并不逊于一线治疗效果。

## 6 小结

仑伐替尼治疗 BCLC 中晚期 HCC 患者具有较好的治疗反应,良好的肝功能、低肿瘤负荷以及不良反应的合理管理是取得疗效的关键因素。仑伐替

尼联合免疫检查点抑制剂治疗晚期 HCC 能发挥协同抗肿瘤效果,具有较好的有效性和安全性。对于超出 up-to Seven 标准的 BCLC 中期 HCC 患者,仑伐替尼也显示了较好的疗效,且能更好维持肝功能;TACE 不适宜的患者尽早引入系统治疗能获得更高 ORR;仑伐替尼联合 TACE 序贯治疗或为治疗中期 HCC 的有效方法。仑伐替尼耐药之后的有效治疗方法仍有待确定,靶向药物的序贯治疗或使患者生存获益。另外对于 III 期临床研究(REFLECT)排除的患者,仑伐替尼有较好的疗效且安全性良好。

## [参考文献]

- [1] Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol, 2017, 52: 512-519.
- [2] Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, et al. Trial design and endpoints in hepatocellular carcinoma: AASLD consensus conference[J]. Hepatology, 2021, 73 Suppl 1: 158-191.
- [3] Kudo M, Finn RS, 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: 1163-1173.
- [4] Ueshima K, Nishida N, Hagiwara S, et al. Impact of baseline ALBI grade on the outcomes of hepatocellular carcinoma patients treated with lenvatinib: a multicenter study[J]. Cancers(Basel), 2019, 11: 952.
- [5] Hiraoka A, Kumada T, Atsukawa M, et al. Prognostic factor of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world conditions-multicenter analysis[J]. Cancer Med, 2019, 8: 3719-3728.
- [6] 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: 1769.
- [7] Maruta S, Ogasawara S, Ooka Y, et al. Potential of lenvatinib for an expanded indication from the REFLECT trial in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2020, 9: 382-396.
- [8] Wang DX, Yang X, Lin JZ, et al. Efficacy and safety of lenvatinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective, real-world study conducted in China[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26: 4465-4478.
- [9] Cheon J, Chon HJ, Bang Y, et al. Real-world efficacy and safety of lenvatinib in Korean patients with advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective analysis[J]. Liver Cancer, 2020, 9: 613-624.
- [10] Ogushi K, Chuma M, Uojima H, et al. Safety and efficacy of lenvatinib treatment in Child-Pugh A and B patients with unresectable hepatocellular carcinoma in clinical practice: a multicenter

- analysis[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2020, 13: 385-396.
- [11] Ohki T, Sato K, Kondo M, et al. Impact of adverse events on the progression-free survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib: a multicenter retrospective study[J]. Drugs Real World Outcomes, 2020, 7: 141-149.
- [12] Kirino S, Tsuchiya K, Kurosaki M, et al. Relative dose intensity over the first four weeks of lenvatinib therapy is a factor of favorable response and overall survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2020, 15: e0231828.
- [13] Ono A, Aikata H, Yamauchi M, et al. Circulating cytokines and angiogenic factors based signature associated with the relative dose intensity during treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving lenvatinib[J]. Ther Adv Med Oncol, 2020, 12: 1758835920922051.
- [14] 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: 5149-5156.
- [15] Eso Y, Nakano S, Mishima M, et al. Dose intensity/body surface area ratio is a novel marker useful for predicting response to lenvatinib against hepatocellular carcinoma [J]. Cancers (Basel), 2019, 12: 49.
- [16] Hatanaka T, Kakizaki S, Nagashima T, et al. Analyses of objective response rate, progression-free survival, and adverse events in hepatocellular carcinoma patients treated with lenvatinib: a multicenter retrospective study[J]. Hepatol Res, 2020, 50: 382-395.
- [17] Hayashi T, Shibata M, Oe S, et al. C-reactive protein can predict dose intensity, time to treatment failure and overall survival in HCC treated with lenvatinib[J]. PLoS One, 2020, 15: e0244370.
- [18] Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. Science, 2018, 359: 1350-1355.
- [19] Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2020, 38: 2960-2970.
- [20] Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2016, 150: 835-853.
- [21] Kudo M, Raoul JL, Lee HC, et al. Deterioration of liver function after transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): an exploratory analysis of OPTIMIS: an international observational study assessing the use of sorafenib after TACE[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(Suppl4):368.
- [22] 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: 2257-2265.
- [23] 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: 1084.
- [24] 陈晓明,程永德. 中期肝癌 TACE 之争论与研究现状[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30:751-755.
- [25] Alsina A, Kudo M, Vogel A, et al. Effects of subsequent systemic anticancer medication following first-line lenvatinib: a post Hoc responder analysis from the phase 3 REFLECT study in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2020, 9: 93-104.
- [26] Hatanaka T, Kakizaki S, Nagashima T, et al. Liver function changes in patients with hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib: predictive factors of progression to child-Pugh Class B, the formation of ascites and the candidates for the post-progression treatment[J]. Cancers (Basel), 2020, 12:2906.
- [27] Ando Y, Kawaoka T, Suehiro Y, et al. Analysis of post-progression survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib[J]. Oncology, 2020, 98: 787-797.
- [28] Hiraoka A, Kumada T, Atsukawa M, et al. Important clinical factors in sequential therapy including lenvatinib against unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Oncology, 2019, 97: 277-285.
- [29] Sho T, Suda G, Ogawa K, et al. Lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma who do not meet the REFLECT trial eligibility criteria[J]. Hepatol Res, 2020, 50: 966-977.

(收稿日期:2021-10-26)

(本文编辑:新 宇)