

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.04.017

· 综述 ·

仑伐替尼治疗恶性实体瘤的研究进展

Research progress on lenvatinib in the treatment of malignant solid tumors

牟迪 综述; 韩颖, 任秀宝 审阅(天津医科大学肿瘤医院 生物治疗科 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤防治重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

[摘要] 仑伐替尼(lenvatinib)是日本卫材(Eisai)公司研发并生产的一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),可抑制多条影响血管生成和细胞增殖的重要通路,包括血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)1~3、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)1~4、血小板衍生生长因子受体 α 及原癌基因RET和KIT。这些信号通路已在之前的研究中被证实与多种恶性肿瘤的发生发展及不良预后相关,仑伐替尼可以通过阻断以上通路发挥抑制肿瘤生长的作用。在目前临床所使用的已知的激酶抑制剂中,仑伐替尼是唯一同时对VEGFR和FGFR有抑制作用的TKI类药物。在一系列临床试验中,仑伐替尼对多种实体瘤的单药治疗效果也得到了进一步的临床证实,与其他药物联合治疗的临床试验也在不断开展。本文论述近年来仑伐替尼在甲状腺癌、肝细胞癌、肾细胞癌、子宫内膜癌、非小细胞肺癌以及恶性黑色素瘤等实体瘤治疗中的研究进展。

[关键词] 甲状腺癌;肝细胞癌;肾细胞癌;子宫内膜癌;非小细胞肺癌;恶性黑色素瘤;仑伐替尼;分子靶向治疗

[中图分类号] R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)04-0445-07

仑伐替尼(lenvatinib)是一种口服的多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),可作用于血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)1~3、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)1~4、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGF-R) α 及原癌基因RET和KIT等位点。2013年的一项研究^[1]发现,仑伐替尼对带有RET信号(CCDC6-RET融合基因)的甲状腺癌(thyroid cancer, TC)细胞系有明显的抗增殖作用。2014年的另一项研究^[2]证实了仑伐替尼对FGFR信号通路也具有阻断作用。此外,YAMAMOTO等^[3]的研究证明了仑伐替尼可抑制VEGFR和FGFR信号通路介导的血管生成。基于上述结果,仑伐替尼作为一种新的抗肿瘤药物开始进入临床试验。2015年,仑伐替尼已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准应用于晚期放射性碘难治性分化型甲状腺癌(radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer, RR-DTC)^[4];2016年,仑伐替尼联合依维莫司开始用于晚期肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)的后续治疗^[5];随后仑伐替尼被批准成为不可切除的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的一线治疗药物^[6]。截止目前,对于仑伐替尼单药或联合他药治疗恶性实体瘤的多项临床试验仍在不断进行中。本文对仑伐替尼在TC、HCC、RCC、子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)、非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)

等实体瘤中临床试验的最新研究进展进行综述。

1 仑伐替尼在TC中的应用

2015年前,对于晚期放射性碘难治性或转移性DTC患者,能选择的治疗方案非常有限。当时的首选靶向治疗药物索拉非尼(sorafenib),在临床III期试验中,中位无进展生存期(progression free survival, PFS)为11个月,客观缓解率(objective response rate, ORR)仅为12%^[7]。因此寻找一种更有效的靶向药物以延长放射性碘难治性TC患者的生存,从而改善预后成为当时研究的重点之一。仑伐替尼作为一种多靶点TKI类药物,能够阻断多条与TC发生发展相关的信号通路,有望成为新的治疗靶向药物。在最初的TC小鼠模型实验中,仑伐替尼已被证明能有效抑制肿瘤生长,其机制与仑伐替尼抑制血管生成相关信号通路有关^[2]。在基础实验的支持下,研究者展开了相关临床试验,开始探索仑伐替尼治疗实体瘤的安全性和有效性。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81702268);天津市自然科学基金资助项目(No.18JCYBJC93400)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81702268), and the Natural Science Foundation of Tianjin (No.18JCYBJC93400)

[作者简介] 牟迪(1995-),女,硕士生,主要从事生物免疫治疗研究, E-mail: mudi19@tmu.edu.cn

[通信作者] 任秀宝(REN Xiubao, corresponding author),博士,主任医师、教授,博士生导师,主要从事恶性肿瘤内科治疗和生物免疫治疗的研究, E-mail: renxiubao@tjmuch.com; 韩颖(HAN Ying, co-corresponding author),博士,副主任医师,硕士生导师,主要从事恶性肿瘤内科治疗和生物免疫治疗的研究, E-mail: 13612190539@163.com

一些研究者对于仑伐替尼治疗 RR-DTC 的效果开展了 II 期临床试验^[8], 试验共纳入了 58 例 RR-DTC 患者, 经过 14 个月的随访, ORR 为 50% (95%CI=37%~63%), 中位疾病进展时间 (time to progression, TTP) 为 3.6 个月, 中位缓解持续时间 (duration of response, DOR) 为 12.7 个月, 中位 PFS 为 12.6 个月。这一积极的试验结果推动了 III 期临床试验的开展。在一项对比仑伐替尼和安慰剂治疗 RR-DTC 效果的多中心、双盲的 III 期临床试验^[9]中, 通过随机分组选择了 261 例患者接受仑伐替尼治疗, 另有 131 例患者被给予了安慰剂。最终结果显示, 仑伐替尼组的中位 PFS 为 18.3 个月, 而安慰剂组为 3.6 个月 (99%CI=0.14~0.31, $P<0.01$); 同时, 仑伐替尼组的缓解率为 64.8%, 4 例完全缓解 (complete response, CR), 165 例部分缓解 (partial response, PR); 安慰剂组 ORR 仅有 1.5% ($P<0.01$)。仑伐替尼组有超过 40% 的患者出现了治疗相关不良反应, 其中出现最多的是高血压 (67.8%)、腹泻 (59.4%) 以及疲乏无力 (59.0%)。试验表明, 相比安慰剂, 仑伐替尼能明显延长 RR-DTC 患者的 PFS 以及治愈率, 具有显著的治疗作用。尽管接受仑伐替尼治疗的患者出现了轻重不等的不良反应, 但大多数不良反应可通过调整剂量而缓解。该研究证实了仑伐替尼对于 RR-DTC 的治疗效果, 并且具有一定的安全性。

在多项临床试验数据的基础上, 仑伐替尼已于 2015 年被美国 FDA 批准用于治疗 RR-DTC 患者, 而探索仑伐替尼对其他实体瘤疗效的试验也在不断开展中。

2 仑伐替尼在 HCC 中的应用

2.1 仑伐替尼单药在 HCC 中的应用

HCC 的治疗方式选择与肿瘤分期密切相关, 处于早中期的 HCC 可以通过外科手术切除、消融、动脉化疗栓塞、肝移植等方式予以治疗, 但对于晚期不可切除的 HCC 以及无法耐受其他 TKI 类药物的患者, 仍需要其他可供选择的新治疗方案。已有研究^[10]表明, 一些细胞因子包括 VEGF、FGF、PDGF 对 HCC 的生长、浸润、转移起到了关键作用, 而仑伐替尼可以通过作用于这些靶点起到治疗肿瘤的作用。

最初, 为了研究仑伐替尼治疗晚期 HCC 患者的安全性和有效性, 一些研究者开展了一项开放标签的单臂 I/II 期临床试验^[11]。在 I 期试验中确定了患者服用药物的最大耐受量 (maximum tolerated dose, MTD), 最终试验的用药剂量为 12 mg/d, 28 d 为 1 个周期。在后续的 II 期试验中, 纳入了 46 例在组织学上或临床上被确诊为晚期 HCC 的患者, 这些患者均

不具备手术治疗或其他保守治疗的条件。在接受仑伐替尼治疗后, 依据独立评审委员会结果, 这些患者的中位 TTP 为 7.4 个月, 中位总生存期 (overall survival, OS) 为 18.7 个月。46 例患者中 17 例 (37%) 病情获得了 PR, 19 (41%) 例患者的病情稳定, 即本次试验的 ORR 为 37%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 78%。这次 I 期试验在一定程度上证明了该剂量的仑伐替尼具有对不可切除的 HCC 的治疗效果以及可耐受的药物不良反应。

同样为了验证仑伐替尼作为新方案的治疗效果, ATSUSHI 等^[12]在仑伐替尼治疗晚期不可切除的 HCC 患者的回顾性研究中, 将患者以是否曾接受瑞格菲尼或索拉非尼治疗进行分组, 在纳入的 49 例患者中, 29 例曾接受索拉非尼治疗, 其中 6 例同时使用过瑞格菲尼进行治疗。最终研究结果显示, 所有病例的 ORR 为 40.7%, DCR 为 85.2%。在初次使用仑伐替尼药物治疗的患者中 ORR 和 DCR 分别是 50.0% 和 87.5%; 而在有 TKI 类药物治疗史的患者中, ORR 和 DCR 分别是 36.8% 和 84.2%。这些数据证明了对于是否有过 TKI 类药物治疗史的患者, 仑伐替尼都具有较好的治疗潜力。

在对比标准治疗的试验中, 仑伐替尼也表现出了其治疗效果的优越性。在一项对比仑伐替尼对比索拉非尼标准治疗的多中心 III 期临床试验^[6]中, 仑伐替尼 ($n=478$) 与索拉非尼 ($n=476$) 相比, 患者的中位生存时间延长并不明显, 分别为 13.6 个月和 12.3 个月, 但在其他次要疗效指标方面, 仑伐替尼组较索拉非尼组显著提高。仑伐替尼组的中位 TTP、中位 PFS 较显著延长 (8.9 vs 3.7 个月、7.4 vs 3.7 个月), ORR 明显提升 (24.1% vs 9.2%)。这些数据表明, 对晚期 HCC 患者而言仑伐替尼疗效并不劣于索拉非尼标准治疗, 并且仑伐替尼在药物不良反应和患者的药物耐受性方面的表现也与之前的研究结果一致, 表现出了较好的稳定性。

2.2 仑伐替尼联合免疫检查点抑制剂在 HCC 中的应用

在单药治疗研究的基础上, 其他研究者也开始探索仑伐替尼和其他药物联合应用对 HCC 的疗效。依据一些基础研究, 仑伐替尼与 PD-1/PD-L1 抑制剂联用可能会提高 PD-1 的疗效。在临床前研究^[13]中, 仑伐替尼降低在肿瘤微环境中被称为免疫调节剂的肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 的数量。通过降低 TAM 使细胞因子和免疫调节受体的表达水平发生变化, 进而促进免疫激活。在一项研究^[14]中, 研究者分别设立了 LL/2 同基因肺癌模型、H22 同基因 HCC 模型和 CT26 同基因结肠癌

模型3组小鼠,分别给予仑伐替尼联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗。本次实验中采用的PD-1/PD-L1抑制剂是帕博利珠单抗(一种人源化的抗PD-1抗体,能通过阻断该通路起到治疗肿瘤的作用)^[15]。实验结果显示,在3组模型中,仑伐替尼联合帕博利珠单抗相较单药使用可更显著地抑制肿瘤生长,在H22同基因小鼠中尤其明显。该效应可能与2种药物影响Th1和Th2细胞因子水平有关,这一实验充分证明了仑伐替尼联合帕博利珠单抗作为抗肿瘤治疗方案的可行性和有效性。

正是基于以上的理论基础,一些研究者开始探索仑伐替尼和帕博利珠单抗联用治疗实体瘤患者的可能性。在近期一项开放标签的多中心Ib期临床试验^[16]中,检测仑伐替尼联合帕博利珠单抗的方案在治疗不可切除的HCC患者时的安全性和耐受性。在接受2种药物联合治疗的67例患者中,到截止日期时(2019年6月30日),PR有26(38.8%)例,CR有4(6.0%)例,仍在接受后续治疗者有34(50.7%)例;所有患者的ORR为44.8%。随后跟进得到患者的中位治疗耐受时间为11.7个月(95%CI=7.8~17.6)。42(62.7%)例患者出现了治疗不良反应,与之前治疗中出现的类似,没有新的证据显示药物安全性受影响。在这次试验中,仑伐替尼联合帕博利珠单抗的治疗方案也表现出了积极的抗肿瘤作用和稳定的安全性,一项对比该方案 and 传统治疗方案效果的III期临床试验将在此基础上开展。

上述研究提示,不论是仑伐替尼单药应用还是与帕博利珠单抗联用,该药对于晚期不可切除的HCC都表现出了积极的肿瘤治疗作用,并且在对比临床试验统计数据中的表现优于索拉非尼标准疗法。目前仑伐替尼单药已经被批准作为不可切除的HCC的一线治疗药物,还有许多研究在探索其与其他靶向药物联用的治疗效果,仑伐替尼在HCC治疗中的作用还可以进一步得到完善和推广。

3 仑伐替尼在RCC中的应用

肾透明细胞癌是RCC中最常见的类型,这种类型的患者通常VHL癌抑制蛋白表达不活跃,这也导致了患者体内的缺氧诱导因子被激活以及VEGF的水平上调^[17]。由于RCC的这一特性,在晚期或转移性RCC患者的一线治疗中,也纳入了针对VEGF通路的靶向治疗药物^[18]。有研究^[19]发现,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路也与RCC的发生发展有关。作为mTOR通路阻断剂的依维莫司也开始作为晚期RCC的二线治疗药物开始在临床被应用^[21]。但一些临床试验的数据显

示,现有的靶向治疗药物单药应用时在提高RCC患者5年生存率方面效果并不明显^[20],因此有人提出将针对VEGF通路的药物仑伐替尼和mTOR通路阻断剂依维莫司联用的治疗方案。

在早期的临床研究中,已有I期临床试验初步证明了仑伐替尼治疗RCC的有效性^[21]。随后在了一项多中心、开放标签的II期临床试验^[22]中,研究者进一步探索了仑伐替尼单药或与依维莫司联合作为RCC复发时后续治疗药物的安全性和有效性,并与依维莫司单药治疗效果进行了比较。试验结果显示,接受2种药物联合治疗的患者和依维莫司单药治疗组相比中位PFS有显著延长(14.6 vs 5.5个月,HR=0.40),中位OS也有所增加(25.5 vs 15.4个月,HR=0.67)^[20],而仑伐替尼单药治疗的中位OS是18.4个月^[23],这一试验中仑伐替尼联合依维莫司治疗晚期或转移性RCC取得了良好的效果。基于多项类似的临床试验结果,2017年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南中已将仑伐替尼联合依维莫司作为RCC后续治疗的I类推荐^[24]。

另外,在最近的研究中,一些研究者也开始探索仑伐替尼+帕博利珠单抗方案对RCC的治疗效果。一项多中心、开放标签的Ib/II期临床试验^[25]初步肯定了这一方案的疗效以及用药的安全性。试验结果显示,纳入的所有患者中,ORR为63.3%,中位PFS为9.9个月,中位DOR为8.4个月。患者用药后的不良反应均可以通过中断给药或调整用药剂量来控制。在后续研究的分析中,依据研究者评估,最新的ORR为70.0%,中位PFS为19.8个月,中位DOR为18.4个月^[26]。在这一阶段的试验中,仑伐替尼联用帕博利珠单抗的治疗方案取得了乐观的结果,该联用方案对RCC的疗效得到了证实,药物不良反应也在可控制的范围内。后续的III期临床试验已经在开展中,研究者计划进一步将该治疗方案与标准治疗方案进行对比。目前仑伐替尼+帕博利珠单抗治疗方案已被美国FDA授予治疗晚期或转移性RCC的突破性疗法认定^[27]。

4 仑伐替尼在EC中的应用

4.1 仑伐替尼单药在EC中的应用

近年来,随着对影响EC发生发展的多条分子通路过程的理解进一步加深,EC的治疗方案中也开始纳入一些靶向治疗药物。现在已有一些临床试验开始评估EGFR、VEGFR和mTOR等信号通路阻断剂对晚期EC的治疗效果^[28],包括仑伐替尼在内的诸多靶向治疗药物也在考虑范围之内。

一项以仑伐替尼单药治疗晚期EC的II期临床试验^[29]证实了这类靶向药物的有效性,在纳入研究的133例患者中,依据独立评审有19例患者观察到客观缓解,而根据研究者评估,有29例患者出现了客观缓解,所有患者的中位PFS为5.4个月,中位OS为10.6个月。同时研究发现,患者血管生成素-2(angiotensin-2, Ang-2)的水平高低与用药后患者临床获益相关,Ang-2低水平的患者($n=24$)和高水平的患者($n=98$)相比,ORR分别为61%和18%,中位PFS分别是9.5个月和3.7个月,中位OS为23个月和8.9个月。这一研究显示,Ang-2低水平的晚期EC患者可能会倾向于在治疗中取得更显著的疗效以及更长的生存期。因此推测Ang-2可以作为检测EC临床治疗效果的预测标志物。

在治疗晚期、转移性或复发EC患者的临床试验^[30]中,有多个针对FGFR通路的靶向治疗药物被纳入试验方案中。这些试验结果显示,包括仑伐替尼在内的数个TKI类药物单药应用于EC的治疗时均具有一定的疗效。

4.2 仑伐替尼联合免疫检查点抑制剂在EC中的应用

一项多中心、开放标签的Ib/II期临床试验^[31]中,23例被确诊的转移性EC患者接受了仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗,这些患者均接受过前期的抗肿瘤治疗。研究显示,ORR为48%,DCR为96%,不良反应没有增加,药物毒性在可控制范围内。这一联合治疗方案取得了较乐观的治疗成果。之后的一项开放标签的单臂II期临床试验^[32]显示,到试验截止日期(2017年12月5日)时,纳入的53例患者的中位随访时间为13.3个月,其中21例患者在治疗第24周期时仍有客观疗效。依据研究者评估,到截止日期时,ORR为39.6%,中位PFS为7.4个月。仑伐替尼联合帕博利珠单抗的治疗方案仍表现出良好的治疗效果,并且在用药安全方面,除了患者出现甲状腺功能减退的频率增加以外,其他不良反应与之前2种药物单独使用时的表现相差不大。这次试验也进一步证实了2种药物作为新的实体瘤治疗方案的巨大潜力。基于之前的临床试验数据,美国FDA、澳大利亚药品管理局、加拿大卫生部已于2019年9月17日批准仑伐替尼联合帕博利珠单抗的治疗方案用于治疗疾病进展不适合手术或放疗不伴有高频微卫星不稳定和不携带错配损伤修复缺陷的晚期EC患者。在最新的一项III期临床试验^[33]中,研究者将该联合方案与医生推荐疗法进行对比,从而进一步确定该方案的治疗效果,目前这一试验尚在进行中。

5 仑伐替尼在NSCLC中的应用

NSCLC占有所有肺癌的85%以上,也是目前所有

恶性肿瘤中致死率最高的肿瘤^[34]。对于晚期或转移性NSCLC患者,目前的一线治疗方案仍是以铂类化疗药物为基础的综合治疗。然而该方案治疗效果有限,尤其是对无敏感基因突变的患者来说,依然缺乏一个更有效的最优方案来延长患者的生存期、改善生活质量。

一些早期的基础研究^[35]指出,VEGF蛋白的表达水平可能与NSCLC患者预后相关。研究显示,VEGF蛋白高表达NSCLC患者的预后较低表达患者更差。一种单克隆抗体类药物——贝伐珠单抗,作为抗VEGF抗体能够降低VEGF水平,被用于治疗NSCLC患者。相关的临床研究^[36]显示,这种药物和卡铂以及紫杉醇联用后能够增加患者的ORR以及延长OS。这些研究初步证实,作用于VEGFR通路的TKI类药物能够联合现有的标准治疗被应用到NSCLC患者的治疗中。目前一些检验仑伐替尼在NSCLC患者中有效性的临床试验也正在逐步开展。

在一项多中心、开放标签的I期临床试验^[37]中,研究者分析了仑伐替尼与卡铂/紫杉醇联用治疗NSCLC患者的治疗效果。试验共纳入了28例晚期或转移性NSCLC患者,用药后患者的ORR为68%,中位PFS为9.0个月。这一结果也支持了仑伐替尼用于NSCLC患者治疗的有效性,但仍需要后续研究的支持。

在另一项多中心的Ib/II期临床试验^[38]中,研究者探索了仑伐替尼联合帕博利珠应用于NSCLC治疗的可能性。到截止日期时(2018年3月1日),共纳入了21例患者,这些患者的ORR为33.3%,中位PFS为7.4月,达到PR者有6例,CR者有1例。经过这次研究,仑伐替尼联合帕博利珠这一方案的疗效也得到了肯定。一项正在进行的随机化的双盲III期临床试验^[39]中,研究者选择了组织学和细胞学上已确诊的转移性非鳞状NSCLC的初治患者作为研究对象,并且已确认这些患者未检测到敏感基因突变。所有参与的受试者按1:1的比例被随机分为2组,分别给予仑伐替尼和匹配的安慰剂,同时2组患者都应用帕博利珠单抗+培美曲塞+卡铂/顺铂常规治疗,研究的第1阶段将以药物的安全性作为研究的首要终点,第2阶段将患者的PFS和OS值作为首要终点。目前,该项试验仍在进行中。

6 仑伐替尼在MM中的应用

MM是目前发病率增长最快的恶性肿瘤之一^[40],在众多实体瘤中致死率最高。对于较早期的黑色素瘤,手术仍旧是治疗的首选,但术后10年的OS率数据仍不乐观。对于晚期或转移性MM患者,现有的传统放化

疗手段治疗效果也有限。一些对MM发病机制的研究发现,血管生成在肿瘤的发生发展过程中起到重要作用,而一些生长因子可以通过调控血管生成信号通路来影响转移性MM生长浸润的过程,这些生长因子包括VEGF、PDGF和FGF。因此,近年来能影响这些通路的TKI类药物对MM的治疗作用成为了最新研究的方向,其中也包括仑伐替尼。

一些I期临床试验^[41]初步确定了仑伐替尼用于治疗MM的安全剂量与疗效。在之后的研究^[42]中,研究人员也开始探索仑伐替尼与其他药物联用治疗MM的可能性。有一项Ib期研究检测了仑伐替尼与替莫唑胺联合治疗晚期MM患者的效果,该研究纳入的32例患者中,ORR为18.8%,6例为PR;16周时,9例(28.8%)患者病情仍维持稳定;23周后,4例(12.5%)患者病情维持稳定。该试验中仑伐替尼与替莫唑胺联用的方案表现出了较好的安全性,但是

患者的ORR要低于另一研究^[43]中接受伊匹单抗和纳武单抗联合治疗时的61%(72例患者中44人获得客观缓解),并且也劣于另一项观察纳武单抗单药治疗转移性MM患者时的临床试验表现^[44]。仑伐替尼与替莫唑胺对MM的治疗作用在该阶段中表现平庸,仍需进一步的试验研究才能确定。

另一些研究者^[45]也开展了仑伐替尼和帕博利珠单抗联用治疗MM的相关临床研究,这项Ib/II期的临床试验中,21例患者中,有1例获得CR,9例为PR,最终ORR为47.6%;此外,试验的中位PFS为7.6个月,中位DOR为12.5个月。这一研究结果较上一方案更为积极,显示出良好的治疗效果,后续研究也在进行中。结合近年来的研究可见,仑伐替尼在MM的治疗中仍具有较好的研究前景。仑伐替尼治疗各类恶性实体瘤的临床试验见表1。

表1 仑伐替尼治疗恶性实体瘤的临床试验

时间 (年)	文献	临床试验 (期)	肿瘤类型	治疗方案	给药剂量	OS (月)	PFS (月)	疗效评价 [CR/PR/SD/PD(%)]
2015	[8]	II	甲状腺癌	仑伐替尼	24 mg, qd	无	12.6	无/50/28/无
2015	[9]	III	甲状腺癌	仑伐替尼	24 mg, qd	无	18.3	1.5/63.2/23.0/6.9
2018	[6]	III	肝癌	仑伐替尼	12 mg* or 8 mg**	13.6	7.4	1/23/51/15
2019	[16]	I b	肝癌	仑伐替尼+帕博利珠单抗	同上	无	无	3.3/33.3/60.0/无
2015	[22]	II	肾癌	仑伐替尼+依维莫司	24 mg, qd	25.5	14.6	2/28/39/14
2017	[25]	I b/II	肾癌	仑伐替尼+帕博利珠单抗	20 mg, qd	无	9.9	无
2017	[29]	II	子宫内膜癌	仑伐替尼	24 mg, qd	10.6	5.4	无
2019	[32]	II	子宫内膜癌	仑伐替尼+帕博利珠单抗	20 mg, qd	无	7.4	1.9/37.7/47.2/7.5
2013	[37]	I	非小细胞肺癌	仑伐替尼+顺铂+紫杉醇		无	9.0	5/64/23/5
2019	[38]	I b/II	非小细胞肺癌	仑伐替尼+帕博利珠单抗	20 mg, qd	无	7.4	4.8/28.6/47.6/9.5
2015	[42]	I b	恶性黑色素瘤	仑伐替尼+替莫唑胺	24 mg, qd	无	无	无/18.8/46.9/21.9
2019	[45]	I b/II	恶性黑色素瘤	仑伐替尼+帕博利珠单抗	20 mg, qd	无	7.6	4.8/42.6/33.3/14.3

*体质量≥60 kg; **体质量<60 kg

7 结 语

目前仑伐替尼作为一种新型靶向药物,已经被美国FDA批准应用于晚期RR-DTC、晚期RCC及不可切除的HCC的治疗中,而仑伐替尼单药或与其他药物联用于恶性实体瘤的临床试验也在各地不断开展中。多项临床试验显示,仑伐替尼对晚期NSCLC、MM、EC等多种恶性肿瘤具有一定的临床疗效,不良反应也在可控范围内,在与其他药物联用时也表现出了较好的疗效。仑伐替尼作为一种新型抗肿瘤治疗药物有着优越的发展前景和潜力。关于仑伐替尼治疗恶性肿瘤的分子机制的研究也在继续进行中,以期为该药进一步扩大临床应用范围提供更多可靠依据。

[参 考 文 献]

- [1] 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. DOI:10.1016/j.canlet.2013.07.007.
- [2] 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/OL]. J Thyroid Res, 2014, 2014: 638747[2019-09-25]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4177084/. DOI: 10.1155/2014/638747.
- [3] 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/OL]. *Vascular Cell*, 2014, 6: 18[2019-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4156793/>. DOI:10.1186/2045-824X-6-18.
- [4] NAIR A, LEMERY S J, YANG J, et al. FDA approval summary: lenvatinib for progressive, radio-iodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(23): 5205-5208. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1377.
- [5] LEONETTI A, LEONARDI F, BERSANELLI M, et al. Clinical use of lenvatinib in combination with everolimus for the treatment of advanced renal cell carcinoma[J/OL]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13: 799-806[2019-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5499780/>. DOI:10.2147/TCRM.S126910.
- [6] KUDO M, FINN R S, QIN S K, 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. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- [7] YEUNG K T, COHEN E E. Lenvatinib in advanced, radioactive iodine-refractory, differentiated thyroid carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(24): 5420-5426. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0923.
- [8] CABANILLAS M E, SCHLUMBERGER M, JARZAB B, et al. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radio-iodine-refractory, differentiated thyroid cancer: a clinical outcomes and biomarker assessment[J/OL]. *Cancer*, 2015, 121(16): 2749-2756 [2019-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4803478/>. DOI:10.1002/encr.29395.
- [9] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1406470.
- [10] BERTINO G, DEMMA S, ARDIRIA, et al. Hepatocellular carcinoma: novel molecular targets in carcinogenesis for future therapies[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 203693[2019-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4096380/>. DOI: 10.1155/2014/203693.
- [11] IKEDA K, KUDO M, KAWAZOE S, et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J/OL]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(4): 512-519[2019-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5357473/>. DOI:10.1007/s00535-016-1263-4.
- [12] HIRAOKA A, KUMADA T, KARIYAMA K, et al. Therapeutic potential of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in clinical practice: Multicenter analysis[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(1): 111-117. DOI:10.1111/hepr.13243.
- [13] 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/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0212513[2019-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392299/>. DOI:10.1371/journal.pone.0212513.
- [14] KATO Y, BAO X, MACGRATH S, et al. Lenvatinib mesilate (LEN) enhanced antitumor activity of a PD-1 blockade agent by potentiating Th1 immune response[J/OL]. *Ann Oncol*, 2016, 27(6 suppl) [2019-09-25]. [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)43635-1/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)43635-1/fulltext). DOI: 10.1093/annonc/mdw362.02.
- [15] 王钰聪, 徐英辉, 李宏伟, 等. PD1/PD-L1 免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2019, 45(4): 965-970. DOI:10.13481/j.1671-587x.20190440.
- [16] LLOVET J, SHEPARD K V, FINN R S, et al. A phase Ib trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): Updated results[J/OL]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (5 suppl): v286-v287[2019-09-25]. <https://science-direct.xilesou.top/science/article/pii/S0923753419589633>. DOI: 10.1093/annonc/mdz247.073.
- [17] WIESENER M S, MÜNCHENHAGEN P M, BERGER I, et al. Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to over-expression of hypoxia-inducible factor-1alpha in clear cell renal carcinomas[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(13): 5215-5222.
- [18] MOTZER R J, JONASCH E, AGARWAL N, et al. Kidney cancer, version 3.2015: Featured updates to the NCCN guidelines[J]. *J Natl Comprh Cancer Net*, 2015, 13(2): 151-159. DOI: 10.6004/jnccn.2015.0022.
- [19] ROBB V A, KARBOWNICZEK M, KLEIN-SZANTO A J, et al. Activation of the mTOR signaling pathway in renal clear cell carcinoma[J]. *J Urol*, 2007, 177(1): 346-352. DOI:10.1016/j.juro.2006.08.076.
- [20] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A, et al. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21332.
- [21] BOSS D S, GLEN H, BEIJNEN J H, et al. A phase I study of E7080, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumours[J/OL]. *Br J Cancer*, 2012, 106(10): 1598-1604[2019-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3349182/>. DOI: 10.1038/bjc.2012.154.
- [22] 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(15): 1473-1482. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00290-9.
- [23] MOTZER R J, HUTSON T E, REN M, et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(1): e4-e5. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00543-4.
- [24] MOTZER R J, JONASCH E, AGARWAL N, et al. Kidney cancer, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(6): 804-834. DOI:10.6004/jnccn.2017.0100.
- [25] LEE C, MAKKER V, RASCO D W, et al. Phase 1b/2 trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with renal cell carcinoma[J/OL]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (Suppl 5)[2019-09-25]. https://www.researchgate.net/publication/320376776_8470A_phase_1b2_trial_of_lenvatinib_plus_pembrolizumab_in_patients_with_renal_cell_carcinoma. DOI:10.1093/annonc/mdx371.002.
- [26] LEE C H, MAKKER V, RASCO D W, et al. Lenvatinib+pembrolizumab in patients with renal cell carcinoma: updated results[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 4560. DOI: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.4560.
- [27] GRÜNWARD V, POWLES T, CHOUEIRI T K, et al. Lenvatinib plus everolimus or pembrolizumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: study design and rationale[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(9): 929-941. DOI:10.2217/fo-2018-0745.
- [28] DEDES K J, WETTERSKOG D, ASHWORTH A, et al. Emerging

- therapeutic targets in endometrial cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(5): 261-271. DOI:10.1038/nrclinonc.2010.216.
- [29] VERGOTE I, TENERIELLO M, POWELL M A, et al. A phase II trial of lenvatinib in patients with advanced or recurrent endometrial cancer: Angiotensin-2 as a predictive marker for clinical outcomes[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(15 suppl): 5520-5520[2019-09-25]. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.5520. DOI:10.1200/jco.2013.31.15_suppl.5520.
- [30] LEE P S, SECORD A A. Targeting molecular pathways in endometrial cancer: a focus on the FGFR pathway[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(4): 507-512. DOI:10.1016/j.ctrv.2013.11.004.
- [31] MAKKER V, RASCO D W, DUTCUS C E, et al. A phase Ib/II trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (Pembro) in patients (Pts) with endometrial carcinoma[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15 suppl): 5598-5598[2019-09-25]. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5598. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5598.
- [32] MAKKER V, RASCO D, VOGELZANG N J, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 711-718. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30020-8.
- [33] MAKKER V, CASADO HERRAEZ A, AGHAJANIAN C, et al. A phase 3 trial evaluating efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15 suppl): TPS5607. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.tps5607.
- [34] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [35] INOSHIMA N, NAKANISHI Y, MINAMI T, et al. The influence of dendritic cell infiltration and vascular endothelial growth factor expression on the prognosis of non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(11): 3480-3486.
- [36] NIHO S, KUNITOH H, NOKIHARA H, et al. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(3): 362-367. DOI:10.1016/j.lungcan.2011.12.005.
- [37] NISHIO M, HORAI T, HORIIKE A, et al. Phase 1 study of lenvatinib combined with carboplatin and paclitaxel in patients with non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Br J Cancer*, 2013, 109(3): 538-544[2019-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3738144/>. DOI: 10.1038/bjc.2013.374.
- [38] BROSE M S, VOGELZANG N J, DISIMONE C, et al. A phase Ib/II trial of lenvatinib plus pembrolizumab in non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(8 suppl): 16. DOI:10.1200/jco.2019.37.8_suppl.16.
- [39] HUI R N, NISHIO M, RECK M, et al. Randomized, double-blind, phase 3 trial of first-line pembrolizumab+platinum doublet chemotherapy (chemo)+ lenvatinib in patients (pts) with metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC): LEAP-006[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15 suppl): TPS9118. DOI:10.1200/jco.2019.37.15_suppl.tps9118.
- [40] EMMETT M S, DEWING D, PRITCHARD-JONES R O. Angiogenesis and melanoma-from basic science to clinical trials[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2011, 1(7): 852-868[2019-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3196284/>.
- [41] HONG D S, KURZROCK R, WHEELER J J, et al. Phase I dose-escalation study of the multikinase inhibitor lenvatinib in patients with advanced solid tumors and in an expanded cohort of patients with melanoma[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(21): 4801-4810[2019-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4840931/>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-3063.
- [42] HONG D S, KURZROCK R, FALCHOOK G S, et al. Phase 1b study of lenvatinib (E7080) in combination with temozolomide for treatment of advanced melanoma[J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(40): 43127-43134[2019-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4767496/>. DOI:10.18632/oncotarget.5756.
- [43] POSTOW M A, CHESNEY J, PAVLICK A C, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma[J/OL]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2006-2017[2019-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5744258/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1414428.
- [44] WEBER J S, D'ANGELO S P, MINOR D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 375-384. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70076-8.
- [45] TAYLOR M H, VOGELZANG N J, COHN A L, et al. Phase Ib/II trial of lenvatinib plus pembrolizumab in advanced melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(8 suppl): 15. DOI:10.1200/jco.2019.37.8_suppl.15.

[收稿日期] 2019-10-28

[修回日期] 2020-02-24

[本文编辑] 党瑞山