

仑伐替尼致不良反应文献分析

王 慧¹,顾红燕²,彭德明¹,朱立勤³

(1 南开大学附属医院天津市第四医院,天津 300222;2 首都医科大学附属北京世纪坛医院,北京 100038;3 天津市第一中心医院,天津 300192)

[摘要] **目的:**分析仑伐替尼不良反应(adverse drug reaction, ADR)的临床表现、特点、规律及转归,为临床安全用药提供参考。**方法:**计算机检索自建库至2019年6月PubMed, ScienceDirect, CNKI, VIP以及万方数据库关于仑伐替尼致ADR个案报道,采用回顾性研究方法,对纳入病例中患者信息、ADR发生时间、累及系统、临床表现和转归等进行统计分析。**结果:**共纳入仑伐替尼ADR个案报道18篇,共计19例患者。患者平均年龄为(63.36±17.19)岁,女性13例(68.42%),男性6例(31.58%)。患者来自4个国家,其中以日本报道最多(78.95%)。ADR主要发生在用药后1个月内(68.42%),所致的ADR中以呼吸系统(21.05%)和泌尿系统(21.05%)最为多见,其次为内分泌系统(15.79%)。**结论:**临床应用仑伐替尼时特别是第1个月内应加强用药监测,尤其是呼吸和泌尿系统的ADR。

[关键词] 仑伐替尼;不良反应;文献分析**[中图分类号]** R969 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2020)14-1675-06**Literature analysis of adverse drug reactions induced by lenvatinib**WANG Hui¹, GU Hong-yan², PENG De-ming¹, ZHU Li-qin³

(1 Tianjin Fourth Hospital Affiliated to Nankai University, Tianjin 300222, China; 2 Beijing Century Temple Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China; 3 Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the clinical manifestations, characteristics, regularity and outcomes of the adverse reactions (ADRs) of lenvatinib in order to provide reference for clinicians to use the drug safely. **Methods:** PubMed, ScienceDirect, CNKI, VIP and WanFang Data were searched to collect the ADR case reports of lenvatinib from the date of establishment until June 2019. In retrospective study, the patient's information, occurrence time of ADR, involved systems, clinical manifestations, and outcome were statistically analyzed. **Results:** A total of 18 articles were included, involving 19 patients. The mean age of the patients was (63.36±17.19) years old. 13 cases (68.42%) were females and 6 cases (31.58%) were males. The patients were from 4 countries, among which Japan took the largest ratio (78.95%). Most ADR occurred within one month (68.42%) after start of therapy. Lenvatinib-induced ADRs were mainly respiratory (21.05%) and urinary (21.05%) system damages, followed by the endocrine system damage (15.79%). **Conclusion:** In clinical application of lenvatinib, attention should be paid to ADR monitoring in one month after start of therapy, especially ADR of respiratory and urinary systems.

[Key words] lenvatinib; adverse drug reaction; literature analysis**[作者简介]** 王慧,女,硕士,主管药师,主要从事临床药学研究。E-mail: wanghui_1019@sina.com。**[通讯作者]** 朱立勤,女,博士,主任药师,主要从事临床药学工作。联系电话:(022)23626417, E-mail: zllq0713@aliyun.com。

仑伐替尼是口服的多靶点酪氨酸激酶受体抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),其阻滞肿瘤细胞内包括血管内皮生长因子受体(vascular endothelial cell growth factor receptor, VEGFR)1-3、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)1-4、血小板生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) α 、干细胞生长因子受体(stemcell factor receptor, KIT)以及转染期间重排基因(rearranged during transfection gene, RET)在内的一系列调节因子^[1],从而抑制肿瘤的生长。2015年由FDA批准用于治疗局部复发或转移、进展性、放射性碘难治性甲状腺癌。2016年5月获得批准与依维莫司联合治疗晚期的肾细胞癌^[2]。继FDA于2018年8月批准用于无法切除的肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的一线治疗后,国家药品监督管理局于同年9月批准仑伐替尼在国内上市并用于相同的适应证。HCC是世界第六大常见的恶性肿瘤,也是导致癌症相关死亡的第二大常见原因^[3],在我国尤其高发,临床应用前景广泛。仑伐替尼说明书中常见的不良反应为高血压、疲乏、腹泻、食欲下降、体重降低、关节痛等。由于其作用靶点较多,药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)形式多样,其ADR对于患者的用药安全以及依从性尤为重要。目前仑伐替尼在国内上市不到1年,未见ADR系统报道。因此本文对国外仑伐替尼致ADR的个案报道加以整理分析,以期对临床安全用药提供参考。

资料与方法

1 资料来源

计算机检索PubMed, ScienceDirect, Embase, CNKI, VIP以及万方数据库,检索年限均为建库至2019年6月,检索语种限定为中文或英文。中文检索词:仑伐替尼、乐伐替尼。英文检索词:lenvatinib, E8070, case, adverse, induced, related等。收集国内外公开发表的关于仑伐替尼的ADR个案报道。排除综述、重复病例、非病例文献,剔除对患者基本情况、疾病状况、发生时间及转归描述不详细的报道,得到符合条件的ADR文献报道18篇^[4-21],全部为英文文献,共计19例个案报道。

2 方法

采用回顾性研究方法,对纳入病例进行信息提取,包括患者年龄、性别、疾病,仑伐替尼用法用量、

ADR发生时间、累及系统、临床表现和转归等有效信息,应用Excel 2007软件进行统计分析。文献未给予关联性评价的,依据国家药品不良反应监测中心采用的评价标准分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价^[22]。

结 果

1 性别与年龄分布

18篇文献报道中,共涉及19例患者,其中男性6例(31.58%),女性13例(68.42%),男女比例为1:2.17。年龄为34~79岁,平均年龄为(63.36±17.19)岁,见表1。

表1 患者性别与年龄分布

年龄/岁	ADR例数/例			构成比/%
	男	女	合计	
21~30	—	—	0	0
31~40	—	1	1	5.26
41~50	—	—	0	0
51~60	1	2	3	15.79
61~70	4	5	9	47.37
71~80	1	5	6	31.58
合计	6	13	19	100

2 疾病信息

在19例患者中,甲状腺癌病例最多,共15例(78.95%),HCC 4例(21.05%)。

3 ADR国家分布

19例病例分别来自4个国家,其中以日本报道最多,为15例(78.95%),意大利2例(10.53%),美国1例(5.26%),英国1例(5.26%)。

4 用药剂量

在19例病例中,12例给药剂量为24 mg·d⁻¹(63.15%),2例为12 mg·d⁻¹(10.53%),2例为10 mg·d⁻¹(10.53%),2例为8 mg·d⁻¹(10.53%),1例为14 mg·d⁻¹(5.26%)。HCC患者给药剂量为8或12 mg·d⁻¹,符合说明书推荐剂量患者体重>60 kg,口服12 mg·d⁻¹,体重<60 kg,8 mg·d⁻¹。甲状腺癌给药剂量为24,14,12和10 mg·d⁻¹,国外说明书推荐剂量为24 mg·d⁻¹。

5 ADR发生时间

19例患者中,ADR发生时间最短为用药2 d,最长为19个月。仑伐替尼所致的ADR主要发生在用

药后1个月内,共13例(68.42%),其中15~30 d发生率最高,共6例(31.58%),见表2。

表2 ADR发生时间分布

t/d	n/例	构成比/%
1~7	3	15.79
8~14	4	21.05
15~30	6	31.58
31~90	3	15.79
91~180	1	5.26
>180	2	10.53
合计	19	100

6 ADR累及器官/系统及其临床表现

在仑伐替尼所致的ADR中以呼吸系统和泌尿系统最为多见,其次为内分泌系统,见表3。

表3 ADR累及器官/系统及临床表现

累积器官/系统	n/例	构成比/%	临床表现
血液系统	1	5.26	局部出血
呼吸系统	4	21.05	胸腔积液、气胸、间质性肺炎
内分泌系统	3	15.79	甲状腺功能亢进,低钙血症
消化系统	2	10.53	胃肠道穿孔、急性胰腺炎
泌尿系统	4	21.05	蛋白尿、局灶阶段性肾小球硬化症
皮肤及附件	2	10.53	锁骨下溃疡、手足综合征
血管疾病	2	10.53	颈总动脉破裂、颈动脉夹层
神经系统	1	5.26	可逆性后部脑病综合征

7 ADR发生后的处理及转归

在19例患者中4例停药后自行好转。5例经停药和对症治疗后好转。2例经降低剂量和对症治疗后好转,其中1例气胸由初始 $24\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 改为 $14\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,并对症治疗后病情稳定,未再复发^[21];1例甲状腺功能亢进由初始 $12\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 改为 $8\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,联合 β -受体阻滞剂对症治疗后症状改善^[5]。2例未停药对症治疗后好转。1例降低剂量后好转,分化型甲状腺癌患者使用仑伐替尼 $24\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 给药4周后,导致气管内出血,停药3周后改为每3 d给药 14 mg ^[19]。5例患者死亡,其中1例停药7 d后出现胸腔积液,插入胸管引流,重新减量给药后胸腔积液未再出现,肿瘤得到控制,但在13个月后因呼吸和循环衰竭而死亡^[16]。1例因胃肠道穿孔导致腹膜炎,死于败血症^[6]。1例因可逆性后部脑病综合征

暂停治疗,1周后症状改善,继续间断减量治疗后未复发,12个月后死于左颈总动脉破裂^[9]。1例因颈总动脉破裂停药治疗,于40 d后死亡^[12]。1例出现右侧锁骨下溃疡,药物不断减量并进行胸大肌肌皮瓣(pectoralis major myocutaneous flap, PMMC)手术,停药后死于肺部转移引起的呼吸衰竭^[20]。

8 ADR相关性评定

19例病例中,肯定有关2例,包括间质性肺炎1例、甲状腺功能亢进1例。可能有关3例,急性胰腺炎1例、气胸1例、颈总动脉破裂1例。其余14例文献中未给予关联性评价的,根据我国药品不良反应相关性评价标准进行评价,肯定ADR为5例,包括胃肠道穿孔1例、蛋白尿1例、局部出血1例、锁骨下溃疡1例、手足综合征1例。很可能的ADR为6例,包括局灶阶段性肾小球硬化症(focal segmental glomerular sclerosis, FSGS)2例、间质性肺炎1例、蛋白尿1例、可逆性后部脑病综合征1例、低钙血症1例。可能的ADR为3例,包括甲状腺功能亢进1例、颈动脉夹层(cervical artery dissection, CAD)1例、胸腔积液1例。

讨论

仑伐替尼在国外上市近4年,故检索到的相关ADR个案报道仅有18篇英文文献,而2018年国内才批准上市,临床应用时间较少,因此未检索到中文文献。从表1可以看出女性ADR发生率明显高于男性,可能因为收集的疾病以甲状腺癌居多(15例,78.95%),该癌症好发于女性有关^[23]。从年龄来看,ADR的平均年龄在 (63.36 ± 17.19) 岁,主要分布在60岁以上,本研究与仑伐替尼在放射性碘难治性分化甲状腺癌Ⅲ期临床试验中的结果一致^[24],老年患者(>65岁)在3级以上ADR的发生率更高。从国家分布来看,亚洲患者最多(15例),都发生在日本,高于其他洲国家。这些可能与甲状腺癌和HCC在该年龄段和亚洲沿海地区的发病率高,使用该药机会增加有关^[25-26]。ADR发生时间从用药2 d到19个月,主要在1个月内。因此临床从用药初期需密切监测患者的反应,加强用药监护。

该论文纳入的癌症均为甲状腺癌和HCC,仑伐替尼对于这2种癌症的治疗方案都是单药治疗。在纳入的19例报道中,只有3例初始联合用药,其中降糖药包括二甲双胍、格列美脲、吡格列酮、阿格列汀、胰岛素^[8-9,14];降压药包括坎地沙坦、卡维地洛。

2例^[10-11]因使用仑伐替尼出现高血压而加用血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂或氨氯地平。查阅药物说明书、drugs和medscape网站对合并药物的ADR和相互作用进行检索,仅有卡维地洛和坎地沙坦提示有所在文献中蛋白尿的ADR^[8]。中国高血压防治指南(2018年修订版)提示血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂除具有降压作用,还能降低蛋白尿、延缓肾功能减退; α 、 β 受体阻滞剂对肾也有保护作用。而且在仑伐替尼给药前,患者就口服这2种药物,未出现蛋白尿,因此ADR考虑与仑伐替尼有关。

本文收集的19例病例中,以呼吸系统ADR最为多见,胸腔积液以及气胸均为新ADR。2例间质性肺炎,其中1例经过停药明显好转,2个月后以卡铂、紫杉醇3个化疗周期后,病情稳定^[4]。1例停药后进行类固醇治疗后出院。有报道称TKI引起的间质性肺炎可能与细胞毒性和免疫介导的肺损伤有关,或者上调了癌细胞中白细胞介素-6的表达^[7]。此外,男性和大量吸烟可能是本病例间质性肺炎发生的危险因素。提示用药期间进行常规ADR监测时,还要注意呼吸和胸部影像的变化,一旦出现疑似症状,应立即停药,必要时给予类固醇治疗,如甲基强的松龙。关于间质性肺炎ADR,日本药品和医疗器械管理局于2019年在网站上公布了仑伐替尼说明书中增加间质性肺病ADR提示,内容为可能发生间质性肺病。应仔细监测患者情况,如发生任何异常,应停止用药并采取适宜处置措施。而胸腔积液^[16]发生在停药后7d,其机制尚不清楚,对TKI超敏的肿瘤细胞在停止TKI后可迅速增殖。肺癌小鼠模型实验表明,血管内皮生长因子(VEGF)在胸膜播散的增殖和胸腔积液的形成中起重要作用。TKI的停用增强了VEGF的作用,增加了肿瘤的血管生成、血流和血管通透性。在肺癌中,与没有胸膜病变的患者相比,胸膜病变的患者更容易出现胸腔积液。提示对于低分化甲状腺癌伴有胸膜转移的患者,应注意停药后几天内的肺部情况。1例气胸通过胸腔引流术和胸膜固定术来治疗,并且由初始 $24\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 改为 $14\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,气胸未再复发,病情稳定^[21]。因仑伐替尼有出血倾向,延迟伤口愈合,术前必须停药。但该病例患者由于原发病灶的增大,有猝死的风险,长期停药有一定的风险。患者肺转移灶内可见空气,肿瘤坏死继发支气管胸膜瘘的形成可能与气胸的发生有关。提示肺转移的甲状腺癌患者须考虑气胸的发生,必要时减少、停用或更换患者的抗癌药物。

在泌尿系统中,2例出现严重的蛋白尿,1例患者反复间断停药,减量治疗2年后因无法耐受停药,给予索拉非尼继续治疗,7个月后病灶缩小,蛋白尿和肾功能改善^[17];1例经肾活检病理结果显示,存在严重的内皮细胞损伤^[8],与之前报道的VEGF抑制剂导致的血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA)一样,停药后蛋白尿和肾功能得到部分恢复。VEGF抑制剂引起的TMA是可逆的,早期可停药和控制血压来恢复肾功能,晚期可能需要血浆置换或透析。若持续或再次给药会导致严重而不可逆的TMA,故应长时间停药,可更换其他TKI药物如索拉非尼进行治疗。说明书ADR中关于蛋白尿 $\geq 2\text{ g}\cdot 24\text{ h}^{-1}$ 时建议停药,直到缓解至低于 $2\text{ g}\cdot 24\text{ h}^{-1}$ 。鉴于既往研究表明亚洲患者使用TKI蛋白尿发生率较高,若患者用药期间出现严重蛋白尿并伴有肾损伤,应密切监测尿蛋白,必要时进行肾活检以明确病理,对症治疗。2例^[11,14]患者出现FSGS,其发病机制与传统TKI相似,TKI引起的c-maf诱导蛋白过度表达可导致足细胞失调,促进细胞凋亡,引起FSGS,导致了不可逆的肾损害。年龄也是继发肾损害的危险因素,在老年患者中风险较高,而且蛋白尿患者高血压患病率也高^[27]。提示临床早期的血压和蛋白尿筛查,有助于确诊FSGS。当患者监测到蛋白尿,高血压 $>130/80$ 时可使用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)和肾素-血管紧张素系统抑制剂治疗。2种药物已被证明可有效降低血管内皮损伤的风险,其作用是通过扩大传出小动脉,降低肾小球压力,并通过肾小球足细胞的细胞间隙减少蛋白尿。严重者应考虑降低剂量或停药。

在内分泌系统中以甲状腺功能减退多见,本研究中2例出现甲状腺功能亢进,认为与TKI导致甲状腺滤泡细胞的凋亡和血流量的减少有关,提示用药1周内出现甲亢的可能性,以及治疗期间(给药后约2周内)定期监测甲状腺功能,出现甲状腺功能亢进时使用 β -受体阻滞剂治疗或降低给药剂量^[5]。当甲状腺功能减退有症状时(伴有心悸、疲劳或食欲减退),应尽快服用左甲状腺素钠。对于低钙血症的治疗,目前维生素D和钙基本都是口服制剂,而1例因仑伐替尼引起难治性呕吐,口服钙的摄入量减少,从而导致严重的低钙血症^[13]。皮下注射特立帕肽替代疗法可以在不停止肿瘤治疗的情况下恢复血钙水平。

在血管疾病中,1例因颈总动脉破裂停药治疗,于40 d后死亡,提示对于既往颈部手术史和CAD,间变性甲状腺癌复发的患者,仑伐替尼可能会增加致命的出血风险^[12]。对于此类患者,特别是肿瘤靠近血管时,临床医生应谨慎使用仑伐替尼。1例患者在用药后16 d出现了明显的CAD,停药后抗凝治疗,病情好转^[15]。CAD是导致青壮年脑缺血的主要因素,但其机制尚不清楚。患者病史中无相关的危险因素,但症状的出现和缓解与用药时间的关系表明,仑伐替尼与CAD存在一定的因果关系。仑伐替尼与许多严重的血管并发症有关,包括严重的高血压、血栓栓塞事件和出血性中风^[28]。提示对于患有CAD的患者,早期使用抗血小板或抗凝药物治疗可预防缺血和复发,虽然证据较少^[29]。

在消化系统中,胃肠道穿孔是严重的ADR,可能与憩室炎、胃溃疡、梗阻或肿瘤坏死有关,用药前应考虑这些风险。了解既往化疗方案和腹部手术史,通过CT扫描和检查确定肿瘤对肠道的影响。若用药期间出现急性腹痛,警惕胃肠道穿孔并及时处理^[6]。说明书关于胃肠道穿孔ADR的用法用量是严重程度3级暂停给药,4级则停药不得重新给药。而急性胰腺炎发生率较低,1例患者确诊后停药,经保守治疗后出院,改用索拉非尼治疗。仑伐替尼诱导急性胰腺炎的机制尚不清楚,但推测与其他TKI相似,通过诱导微血管缺血,随后释放自溶酶并抑制胃肠动力。用药期间应定期监测胰酶^[10]。

Kudo等^[30]报道仑伐替尼在HCC治疗的总生存期、无进展生存期、疾病进展时间、客观缓解率等方面的统计学意义和临床意义均不低于索拉非尼,且在乙型肝炎病毒感染的HCC人群中疗效更为显著。其在临床应用中将发挥重要的作用。笔者通过对仑伐替尼ADR的个案报道进行回顾性分析,总结其发生的规律和特点。临床医生和药师应加强对这些ADR的认识和重视,并在治疗过程中进行监护和防治,以提高更好的临床疗效。

[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(4): 512-519[PubMed].
- [2] CHENG C, NAYERNAMA A, CHRISTOPHER JONES S, et al. Wound healing complications with lenvatinib identified in a pharmacovigilance database[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(8): 1817-1822.
- [3] IKEDA M, MORIZANE C, UENO M, et al. Chemotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2018, 48(2): 103-114.
- [4] KIMURA-TSUCHIYA R, SASAKI E, NAKAMURA I, et al. A case of squamous cell carcinoma of unknown primary that responded to the multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib[J]. *Case Rep Oncol*, 2018, 11(1): 75-80.
- [5] HIROOKA M, OCHI H, HIRAOKA A, et al. Destructive thyroiditis induced by lenvatinib in three patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Intern Med Tokyo Jpn*, 2019, 58(6): 791-795 [PubMed].
- [6] DATE EM, OKAMOTO K, FUMITA S, et al. Gastrointestinal perforation related to lenvatinib, an anti-angiogenic inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases, in a patient with metastatic thyroid cancer[J]. *Investig New Drugs*, 2018, 36(2): 350-353[PubMed].
- [7] KOTANI K, ENOMOTO M, OKADA M, et al. Interstitial pneumonia suspected during regorafenib administration and exacerbated by subsequent therapy with lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2019, 12(4): 355-360.
- [8] HYOGO Y, KIYOTA N, OTSUKI N, et al. Thrombotic microangiopathy with severe proteinuria induced by lenvatinib for radioactive iodine-refractory papillary thyroid carcinoma[J]. *Case Rep Oncol*, 2018, 11(3): 735-741.
- [9] OSAWA Y, GOZAWA R, KOYAMA K, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after lenvatinib therapy in a patient with anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Intern Med Tokyo Jpn*, 2018, 57(7): 1015-1019.
- [10] KAWAKAMI H, KUBOTA Y, BAN T, et al. Lenvatinib-induced acute pancreatitis associated with a pancreatic pseudocyst and splenic pseudoaneurysms[J]. *Pancreas*, 2018, 47(6): e34-e35.
- [11] FLEMING K, MCGUINNESS J, KIPGEN D, et al. A case of lenvatinib-induced focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in metastatic medullary thyroid cancer[J]. *Case Rep Oncol Med*, 2018, 2018: 6927639.
- [12] OBATA K, SUGITANI I, EBINA A, et al. Common carotid artery rupture during treatment with lenvatinib for anaplastic thyroid cancer[J]. *Int Cancer Conf J*, 2016, 5(4): 197-201.
- [13] PORCELLI T, SESSA F, CAPUTO A, et al. Teriparatide replacement therapy for hypoparathyroidism during treatment with lenvatinib for advanced thyroid cancer: a case report[J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 244.
- [14] FURUTO Y, HASHIMOTO H, NAMIKAWA A, et al. Focal segmental glomerulosclerosis lesion associated with inhibition of tyrosine kinases by lenvatinib: a case report[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 1-9.
- [15] GRODEN PJ, LEE TC, BHATTACHARYYA S, et al. Lenvatinib-associated cervical artery dissections in a patient with radioactive iodine-refractory metastatic papillary thyroid carcinoma[J]. *Front Med*, 2017, 4: 220.
- [16] UCHIDA T, YAMAGUCHI H, NAGAMINE K, et al. Rapid pleural effusion after discontinuation of lenvatinib in a patient with pleural metastasis from thyroid cancer[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2019, 2019: EDM180158.
- [17] GOTO H, KIYOTA N, OTSUKI N, et al. Successful treatment switch from lenvatinib to sorafenib in a patient with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer intolerant to lenvatinib due to severe proteinuria[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2018, 45(6): 1249-1252.
- [18] DOHMEN K. Severe ulcerative skin lesions due to lenvatinib[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019: S1542-S1565.
- [19] RESTEGHINI C, LOCATI LD, BOSSI P, et al. Do not throw the baby out with the bathwater: SELECT a personalized, de-escalated lenvatinib schedule allows response in locally advanced DTC while controlling major drug-related bleeding[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(9): 2321-2322.
- [20] KITAMURA M, HAYASHI T, SUZUKI C, et al. Successful re-

- covery from a subclavicular ulcer caused by lenvatinib for thyroid cancer: a case report[J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1): 1-5.
- [21] YAMAZAKI H, IWASAKI H, YAMASHITA T, *et al.* A case of pneumothorax after treatment with lenvatinib for anaplastic thyroid cancer with lung metastasis[J]. *Case Rep Endocrinol*, 2018, 2018: 1-4.
- [22] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL]. (2012-11)[2018-03-29]. <http://www.cdr-adr.org.cn/xzzx/hyzl/hyzl2013nd/201304/W0201304264-19851149382.pdf>.
- [23] SEIB CD, SOSA JA. Evolving understanding of the epidemiology of thyroid cancer[J]. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2019, 48(1): 23-35.
- [24] BROSE MS, WORDEN FP, NEWBOLD KL, *et al.* Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(23): 2692-2699.
- [25] 韩婧, 康骅. 甲状腺癌的发病现状及影响因素[J]. *实用预防医学*, 2018, 25(7): 894-897.
- [26] KULIK L, EL-SERAG HB. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(2): 477-491.
- [27] MIYAKE H, HARADA KI, IMAI S, *et al.* Non-significant impact of proteinuria on renal function in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib[J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(4): 796-801.
- [28] SCHLUMBERGER M, TAHARA M, WIRTH LJ, *et al.* Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(7): 621-630.
- [29] DEBETTE S, LEYS D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(7): 668-678.
- [30] KUDO M, FINN RS, QIN SK, *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.

编辑:刘卓越/接受日期:2019-10-21