

带量采购背景下针对肝细胞癌患者应用国产仑伐替尼后相关不良反应的临床管理

靳凯鑫, 陈建立*

华北理工大学附属医院, 河北 唐山

收稿日期: 2026年4月5日; 录用日期: 2026年5月5日; 发布日期: 2026年5月13日

摘要

目的: 系统回顾国产仑伐替尼一线治疗不可切除肝细胞癌(HCC)的不良反应谱, 并总结分级管理策略。方法: 纳入2023年1月至2025年1月我院单药口服国产仑伐替尼的55例HCC患者, 依据CTCAE 5.0标准记录不良反应, 结合多学科团队(MDT)制定分级干预及剂量调整方案。结果: 52例(94.55%)出现不良反应, 其中 ≥ 3 级占34.55%。最常见事件为高血压(58.18%, ≥ 3 级21.82%), 其次为消化道反应(36.36%, ≥ 3 级5.45%)、蛋白尿(30.91%, ≥ 3 级9.09%)、转氨酶升高(34.55%, ≥ 3 级5.45%)等; 未出现4级或致死性事件。经对症处理、减量或短暂停药后均获缓解并恢复治疗。结论: 国产仑伐替尼在本研究队列中观察到的不良反应类型及发生率与原研药关键临床试验数据趋势一致。在本研究中, 通过包含早期监测、及时分级干预及MDT协作的管理模式, 所有不良反应均得到有效控制, 提高了患者耐受性与持续用药率。

关键词

肝细胞癌, 带量采购, 仑伐替尼, 不良反应

Clinical Management of Adverse Effects Associated with Domestic Lenvatinib in Hepatocellular Carcinoma Patients under Volume-Based Procurement Policy

Kaixin Jin, Jianli Chen*

North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: April 5, 2026; accepted: May 5, 2026; published: May 13, 2026

*通讯作者。

文章引用: 靳凯鑫, 陈建立. 带量采购背景下针对肝细胞癌患者应用国产仑伐替尼后相关不良反应的临床管理[J]. 亚洲急诊医学病例研究, 2026, 14(2): 282-288. DOI: 10.12677/acrem.2026.142035

Abstract

Objective: To systematically review the spectrum of adverse reactions to domestic Lenvatinib in the first-line treatment of unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC), and summarize the hierarchical management strategies. **Methods:** 55 patients with HCC who received single-agent domestic Lenvatinib from January 2023 to January 2025 were included. Adverse reactions were recorded according to CTCAE 5.0 standards, and a hierarchical intervention and dose adjustment plan was formulated in conjunction with a Multidisciplinary Team (MDT). **Results:** 52 cases (94.55%) developed adverse reactions, of which 34.55% were grade ≥ 3 . The most common event was hypertension (58.18%, grade ≥ 3 21.82%), followed by gastrointestinal reaction (36.36%, grade ≥ 3 5.45%), proteinuria (30.91%, grade ≥ 3 9.09%), transaminases increased (34.55%, grade ≥ 3 5.45%), etc.; no grade 4 or fatal events occurred. After symptomatic treatment, dose reduction or temporary drug discontinuation, all patients were relieved and treatment was resumed. **Conclusions:** The types and incidence of adverse reactions of domestically produced Lenvatinib observed in this study cohort are consistent with the data from pivotal clinical trials of the original drug. In this study, through a management model incorporating early monitoring, timely graded intervention, and MDT collaboration, all adverse reactions were effectively controlled, improving patient tolerance and continuous medication rate.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Volume-Based Procurement, Lenvatinib, Adverse Reactions

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝脏细胞癌(Liver Cell Cancer, LCC)占据了原发性肝肿瘤(Primary Liver Tumor, PLT)的绝大多数比例, 约为 85%至 90%。在中国, 其发病率排名第四, 而死亡率则高居第二位[1]。早期 HCC 常无症状, 晚期可出现肝区疼痛、黄疸、消瘦等表现, 约 64%的患者初诊时已处于中晚期(CNLC IIb-IIIb 期), 失去手术机会。近年来随着人们对肿瘤的深入了解, 靶向药物治疗 HCC 已获得喜人的成绩。靶向药是一类针对癌症特定分子靶点设计的药物, 通过精准干扰致病基因或蛋白活性发挥作用[2] [3]。乐卫玛(学名甲磺酸仑伐替尼胶囊)源自日本卫材公司, 其机理在于截断肿瘤血管新生及信号传递路径, 从而有效遏制癌细胞的增殖活动。根据 mRECIST 标准, 我国患者的客观缓解率(ORR)高达 24.1%, 其中位总生存期(OS)约为 13.6 个月[4]。在国内带量采购背景下, 国产仑伐替尼在 HCC 的治疗过程中已大量应用, 国产药与原研药在价格上的差异让国内更多的患者减轻经济上的负担。然而, HCC 患者在靶向药物的相关不良反应方面饱受困扰。本研究旨在对我科肝细胞癌(HCC)患者在使用国产仑伐替尼后所出现的副作用进行回顾性分析, 并深入探讨针对这些副作用的处理方式。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

筛选自 2023 年 1 月至 2025 年 1 月期间, 在我科接受国产仑伐替尼疗法的 55 名 HCC 病例, 这些患

者均通过影像与病理确认为肝细胞癌患者。其中男性 41 例, 女性 14 例, 年龄 35~84 岁, 乙肝病史 47 例, 吸烟史 33 例, 饮酒史 35 例(详见表 1)。排除标准: 应用过其他靶向药物治疗的患者; 应用过免疫治疗的患者; 患继发性肝癌的患者; 伴随其他原发性癌症的患者; 用药依从性差的患者; 临床治疗资料不完善的患者。本研究已通过我院伦理检查会审批, 患者及家属已明确知晓仑伐替尼相关作用机制、注意事项、使用方法、常见不良反应。

2.2. 给药方法

福凯特®甲磺酸仑伐替尼胶囊(规格: 4 mg × 30 粒, 批准文号: 国药准字 H20213600), 生产厂家: 正大天晴药业集团股份有限公司。体重 ≥ 60 kg 的患者, 每日一次, 每次 12 mg; 体重 < 60 kg 的患者, 每日一次, 每次 8 mg。药物应完整吞服, 无论空腹或随餐皆可。若遗忘服药且距下次服药时长超 12 小时可补服; 若未服 12 小时则应忽略该次剂量, 严禁下次服用时剂量翻倍。如果患者吞咽困难, 可将胶囊内药物倒入小杯水中, 确保药物完全溶解后立即饮用或通过鼻饲管给药。随后再用半杯清水冲洗容器后让患者饮用或通过鼻饲管注入, 以确保摄入全部剂量[5]。

2.3. 随访时间安排

仑伐替尼的不良反应随访需系统化、个体化, 通过定期监测、分级干预和多学科协作, 可提高治疗安全性并维持疗效。患者应在医生指导下规范随访, 确保最佳治疗效果。治疗初期(1~2 个月): 每周监测血压, 每 2 周检测血常规、肝功能、肾功能、尿蛋白、甲功等; 稳定期(3 个月后): 每月随访 1 次, 检测体重、血压、血常规、肝功能、肾功能、尿蛋白、甲功、肿瘤系列(如 AFP)等, 复查影像学检查, 评估不良反应及肿瘤疗效; 出现不良反应时: 根据严重程度调整随访频率(如 3 级高血压需每日监测)[6][7]。

3. 结果

在 55 名 HCC 患者中(表 1), 共计 52 人出现了药物副作用, 占比达 94.55%。受试者经治疗后状况均获改善。依据 CTCAE(常见不良事件评估准则)进行划分, 这些反应通常被归类为 1 至 4 级, 涵盖从轻微到危及生命的不同严重程度(表 2)。1 级不良反应在轻微处理后仍可维持原治疗方案。2 级及以上的不良反应需积极采取对症措施, 减少剂量或暂时中断用药; 若出现 4 级不良反应, 则应立即终止使用, 并转用其他治疗方案。

Table 1. Composition of disease characteristics of HCC patients in the sample

表 1. 样本中 HCC 患者病情特点的构成情况

病情特点	患者数(例)	构成比(%)
年龄		
65 岁以下	37	67.27
65 岁以上	18	32.73
肝炎病史		
HBV	48	87.27
HCV	4	7.28
其他	3	5.45
Child-Pugh 分级		
A 级	37	67.27
B 级	11	20.00
C 级	7	12.73

续表

BCLC 分期		
0 期	3	5.45
A 期	24	43.64
B 期	16	29.09
C 期	12	21.82
门静脉高压		
无	16	29.09
有	39	70.91
门静脉侵犯情况		
未侵犯	38	69.09
微血管侵犯	5	9.09
累及主干/分支	12	21.82
肝外转移情况		
未转移	50	90.91
转移	5	9.09
AFP		
≤400 ng/mL	36	65.45
>400 ng/mL	19	34.55
治疗方案		
手术切除	17	30.91
TACE 或 HAIC	23	41.82
射频消融	15	27.27

Table 2. Composition of various types of adverse reactions of patients in the sample**表 2.** 样本中患者发生各种不良反应类型的构成情况

不良反应类型	任何等级不良反应发生例数	任何等级不良反应发生率(%)	≥3 级不良反应发生例数	≥3 级不良反应发生率(%)
皮肤不良反应	15	27.27	2	3.64
高血压	32	58.18	12	21.82
消化道反应	20	36.36	3	5.45
蛋白尿	17	30.91	5	9.09
肝功能不全	27	49.09	7	12.73
乏力	12	21.82	0	0
声音嘶哑、发声困难	13	23.64	0	0

4. 讨论

仑伐替尼是目前治疗不可切除 HCC 的重要靶向药物, 然而其不良反应的机制与其药理作用密切相关。本研究中, 国产仑伐替尼的总体不良反应发生率为 94.55% (≥3 级为 34.55%)。这一结果与仑伐替尼关键 III 期 REFLECT 研究(针对原研药)中观察到的不良反应谱和发生率高度一致。在 REFLECT 研究的仑伐替尼组中, 任何等级不良反应发生率为 99% (≥3 级为 75%, 需注意该研究纳入了更多既往未接受治疗且肝功能储备更好的患者, 且 CTCAE 版本与判断标准可能存在差异, 导致高级别不良反应率不同),

其中高血压(42%)、腹泻(39%)、食欲下降(34%)等事件最为常见(详见表 2)。本研究观察到的主要不良反应及其类型分布与 REFLECT 研究及后续多项大型真实世界研究(如 GIDEON 研究等)的报道基本一致,表明国产仑伐替尼在真实世界临床实践中的安全性与原研药关键临床试验数据趋势相符[8] [9]。

4.1. 皮肤不良反应的处理

皮疹和瘙痒通常较早出现(几天至几周), 15 例患者患手足综合征, 均自述手脚麻木、有刺痛感(1 级), 其中大部分表现为手掌和足底的皮肤出现红斑、脱皮、水泡、疼痛(2 级)等症状, 在服药后第 4 周至第 5 周出现。嘱 1 级不良反应患者保持手足皮肤清洁、干燥, 避免长时间行走或站立, 穿宽松袜子或手套, 经神经内科会诊后予维生素 B6 口服、依托考昔、美洛昔康纠正后继续用药。嘱 2 级不良反应患者暂停用药, 给予中效糖皮质激素如泼尼松、甲泼尼龙 2/日, 口服解热镇痛类药物如对乙酰氨基酚或塞来昔布等, 复药时应酌情减量。2 名病患呈现溃疡、疱疹、感染等 3 级症状, 诉生活自理困难, 此时须中断用药, 频繁更换敷料并保持创面干燥, 使用中高强度糖皮质激素如糠酸莫米松每日两次。其中 1 名患者疼痛显著, 予以利多卡因凝胶、布洛芬凝胶及曲马多进行对症缓解, 同时通过静脉注射、口服或外涂抗生素以预防感染。症状恢复后药量减半, 若再次出现 3 级不良反应则永久停药[10]。

4.2. 仑伐替尼导致高血压的处理

高血压是诸多不良反应中最为普遍且率先显现的一种。患者在服用仑伐替尼之前务必先行调控血压, 并在治疗过程中对血压状况进行严密的跟踪监测。32 例患者出现此不良反应, 发生 1 级不良反应(收缩压 120~139 mmHg 或舒张压 80~89 mmHg)患者自述无明显不适, 给予生活方式干预(低盐饮食和运动), 继续用药; 发生 2 级不良反应(收缩压 140~159 mmHg 或舒张压 90~99 mmHg)患者自述诉头晕、心悸、乏力, 首选 CCB 类药物, 给予氨氯地平, 不推荐硝苯地平, 会对药物浓度产生影响, 然而硝苯地平降压速度更快, 应酌情用药。伴蛋白尿 ≥ 1 g/日患者首选 ACEI/ARB 类药物, 给予卡托普利或缬沙坦等降压, 继续使用仑伐替尼; 发生 3 级不良反应(收缩压 ≥ 160 mmHg 或舒张压 ≥ 100 mmHg)共 12 例, 立即暂停仑伐替尼, 直至血压 $< 140/90$ mmHg, 多药联合(≥ 2 种)降压: CCB + ACEI/ARB 利尿剂 + B 受体阻滞剂; 请心血管专科会诊, 防止出现脑出血; 血压达标后药量减半。未见 4 级不良反应(高血压危象)病例, 一旦发生, 须即刻终止用药, 并迅速转入 ICU 进行紧急降压处理[11]。

4.3. 仑伐替尼导致消化道不良反应的处理

4 周左右是消化道反应高发期。20 例患者出现腹泻的不良反应, 大部分患者自述间断恶心、呕吐, 间断腹痛, 伴腹胀, 每日排便次数 < 4 次, 嘱患者少食多餐, 避免辛辣食品, 予以饮食调整后即继续用药; 5 位患者每日排便次数 4~6 次, 给予蒙脱石散后症状缓解, 给予盐酸甲氧氯普胺可抑制恶心呕吐症状, 针对食欲下降患者给予甲地孕酮补充营养, 稳定后可继续用药。3 位患者出现每日排便 ≥ 7 次(3 级), 自述黑便, 腹痛剧烈, 应暂停仑伐替尼, 予以静脉补液 + 止泻药治疗, 患者出现发热时进行粪培养、血培养, 应用抗生素对症治疗。针对腹痛症状应及时检查腹部 CT 排除穿孔, 症状恢复后药量减半。无患者出现休克、电解质紊乱(4 级), 否则需永久停药[12] [13]。

4.4. 仑伐替尼导致蛋白尿的处理

接受仑伐替尼治疗的 HCC 患者约在六周后普遍出现蛋白尿现象。若未能及时采取干预措施, 这一症状有可能恶化为肾病综合征。17 例患者出现蛋白尿。尿蛋白(24 h) < 1 g、UPCR < 100 mg/mmol 属于 1 级不良反应, 继续原剂量, 定期监测即可。尿蛋白(24 h) 1~3.5 g、UPCR 100~300 mg/mmol 属于 2 级不良反应, 嘱患者药量减半, 伴血压者应用 ACEI/ARB, 出现水肿时给予袪利尿剂如呋塞米, 不良反应纠正后

继续原剂量。尿蛋白(24 h) > 3.5 g、UPCR \geq 300 mg/mmol 属于 3 级不良反应, 共 5 例患者出现 3 级不良反应, 应立即停用仑伐替尼, 使用 ACEI/ARB + 利尿剂(呋塞米 + 螺内酯), 患者白蛋白 < 25 g/L 时输入血白蛋白纠正低蛋白血症, 高凝患者可给予低分子肝素。不良反应纠正后可复用仑伐替尼并减量。未出现 4 级不良反应(肾病综合征 + 急性肾损伤), 若出现应永久停药[14]。

4.5. 仑伐替尼导致肝功能不全的处理

HCC 患者多合并肝硬化, 服用仑伐替尼后出现“肝功能损害”需与基础肝病急性加重或肿瘤进展相鉴别。14 例患者出现 1 级不良反应, 即 ALT/AST 升高 < 3 \times ULN, 胆红素 < 1.5 \times ULN, ULN 即正常值上限, 口服双环醇保肝, 通常无需调整剂量, 密切监测即可。6 名患者出现 2 级不良反应, 表现为 ALT/AST 指标上升至 3~5 \times ULN, 或胆红素增至 1.5~3 \times ULN。此时, 需暂时中断药物治疗, 改用口服熊去氧胆酸, 静脉滴注异甘草酸镁及多烯磷脂酰胆碱以护肝。同时, 每隔三日对血液常规、肝脏功能、肾脏功能及电解质进行一次监测, 恢复后剂量需减半。7 例患者出现 3 级不良反应, 即 ALT/AST 升高 > 5 \times ULN, 或胆红素 > 3 \times ULN, 此时立即停药, 静点异甘草酸镁、门冬氨酸钾镁保肝 + 退黄; 其中 3 例患者合并肝性脑病, 服用乳果糖口服或灌肠、利福昔明, 请肝病科/ICU 会诊, 必要时转入 ICU。肝功能恢复至 \leq 1 级考虑用量减半或永久停药。未出现 4 级不良反应, 否则立即永久性停药, 转入 ICU 纠正肝性脑病、处理腹水、血浆置换, 评估肝移植指征[15][16]。

4.6. 仑伐替尼导致乏力的处理

老年人在用药数周后自述全身乏力、食欲下降, 应每 4 周检测一次甲状腺功能。12 名患者主诉体虚、昏睡、怕冷等症状, 通过检测甲状腺功能可迅速识别甲状腺功能不足, 服用优甲乐能有效缓解, 但难以完全根除, 推测可能与老年患者服用精神类药物或肿瘤复发导致的体能消耗有关。建议患者注重休养, 增加营养摄入, 调整心理状态, 并可考虑口服左卡尼汀以补充肉碱, 优化能量代谢。同时, 提供解热镇痛及抗抑郁药物, 并持续关注患者病情动态, 以防其他并发症的发生[17]。

4.7. 仑伐替尼导致声音嘶哑、发声困难的处理

13 例患者自述轻度声音改变, 声嘶, 大部分患者不影响日常交流, 嘱患者避免长时间说话, 增购加湿器, 含服甘草片、金嗓子喉片等。3 例患者自述发声困难, 影响交流但语意仍可理解, 可暂停仑伐替尼并请耳鼻喉科评估, 检查声带是否有充血、水肿, 给予短效糖皮质激素如泼尼松减轻黏膜水肿, 可雾化布地奈德缓解症状, 不良反应纠正后保持原剂量。此不良反应大多可逆, 停药后大多即可恢复[18]。

在本研究中, 通过包含早期监测、及时分级干预及 MDT 协作的管理模式, 所有不良反应均得到有效控制, 无 4 级或致死性事件发生, 且经处理后患者均能恢复治疗。这提示, 对于国产仑伐替尼, 尽管不良反应发生率高, 但采取规范化的管理策略是可行且有效的。

综上所述, 国产仑伐替尼在本研究队列中观察到的不良反应类型及发生率与原研药关键临床试验数据趋势一致。通过建立治疗前评估、定期监测、分级干预以及 MDT 协作的综合管理模式可以有效控制不良反应, 提高患者耐受性和治疗依从性。未来需要更大样本量的研究以及药物经济学评价, 以进一步优化带量采购背景下国产仑伐替尼的临床用药安全策略。

参考文献

- [1] Chen, J.G. and Zhang, S.W. (2011) Liver Cancer Epidemic in China: Past, Present and Future. *Seminars in Cancer Biology*, 21, 59-69. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2010.11.002>
- [2] Zhou, H. and Song, T. (2021) Conversion Therapy and Maintenance Therapy for Primary Hepatocellular Carcinoma.

- BioScience Trends*, **15**, 155-160. <https://doi.org/10.5582/bst.2021.01091>
- [3] Bloom, M., Podder, S., Dang, H. and Lin, D. (2025) Advances in Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 1936. <https://doi.org/10.3390/ijms26051936>
- [4] Qin, Y., Han, S., Yu, Y., Qi, D., Ran, M., Yang, M., *et al.* (2024) Lenvatinib in Hepatocellular Carcinoma: Resistance Mechanisms and Strategies for Improved Efficacy. *Liver International*, **44**, 1808-1831. <https://doi.org/10.1111/liv.15953>
- [5] Yang, X.R., *et al.*, (2023) Chinese Expert Guidance on Overall Application of Lenvatinib in Hepatocellular Carcinoma. *Chinese Journal of Hepatology*, **31**, 1018-1029.
- [6] Zhao, Y., Zhang, Y., Wang, K. and Chen, L. (2020) Lenvatinib for Hepatocellular Carcinoma: From Preclinical Mechanisms to Anti-Cancer Therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1874**, Article 188391. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188391>
- [7] Chen, Y., Dai, S., Cheng, C. and Chen, L. (2024) Lenvatinib and Immune-Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma: Mechanistic Insights, Clinical Efficacy, and Future Perspectives. *Journal of Hematology & Oncology*, **17**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01647-1>
- [8] Al-Salama, Z.T., Syed, Y.Y. and Scott, L.J. (2019) Lenvatinib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. *Drugs*, **79**, 665-674. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01116-x>
- [9] Kim, B.H., Yu, S.J., Kang, W., Cho, S.B., Park, S.Y., Kim, S.U., *et al.* (2022) Expert Consensus on the Management of Adverse Events in Patients Receiving Lenvatinib for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **37**, 428-439. <https://doi.org/10.1111/jgh.15727>
- [10] Cha, S., Kim, D.W., Choe, J.W., Kim, T.H., Kim, S.Y., Hyun, J.J., *et al.* (2021) A Case Report of a Patient Presented with Skin Ulcer after Treatment of Lenvatinib. *Journal of Liver Cancer*, **21**, 194-198. <https://doi.org/10.17998/jlc.2021.09.20>
- [11] Tsuji, M., Kobayashi, K., Kawakami, K., Fukuda, N., Yokokawa, T., MAE, Y., *et al.* (2026) Real-World Analysis of Urinary Protein-to-Creatinine Ratio and Blood Pressure in Lenvatinib Therapy. *Anticancer Research*, **46**, 1651-1659. <https://doi.org/10.21873/anticancer.18060>
- [12] Ding, C., Ma, L., Liang, Y., Zhang, Z., Wu, Q., Lyu, J., *et al.* (2025) Gastrointestinal Adverse Events Associated with Lenvatinib versus Lenvatinib Plus Pembrolizumab: A Pharmacovigilance Study in FDA Adverse Event Reporting System. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 15047. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-99773-4>
- [13] Long, G., Li, X., Xiao, C., Tan, L. and Cai, C. (2025) Lenvatinib Induces Diarrhea in Rats by Promoting Intestinal Barrier Injury via Targeting AQP4. *The Journal of Toxicological Sciences*, **50**, 677-690. <https://doi.org/10.2131/jts.50.677>
- [14] Delsante, M., Monroy-Trujillo, J.M., Carter-Monroe, N., Ball, D.W. and Rosenberg, A.Z. (2022) Lenvatinib-Related Renal Microangiopathy: A Case Series. *Virchows Archiv*, **480**, 467-473. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03114-5>
- [15] Narita, R., Kotoh, K., Yoneda, A., Motomura, M. and Harada, M. (2020) Factors Raising Serum Ammonia Level during Lenvatinib Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Research*, **40**, 5271-5276. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14531>
- [16] Fujiwara, K., Kondo, T., Fujimoto, K., Yumita, S., Ogawa, K., Ishino, T., *et al.* (2024) Clinical Risk Factors for Portal Hypertension-Related Complications in Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastroenterology*, **59**, 515-525. <https://doi.org/10.1007/s00535-024-02097-9>
- [17] Okubo, H., Ando, H., Ishizuka, K., Kitagawa, R., Okubo, S., Saito, H., *et al.* (2020) Carnitine Insufficiency Is Associated with Fatigue during Lenvatinib Treatment in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *PLOS ONE*, **15**, e0229772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229772>
- [18] Tateai, Y., Kawakami, K., Teramae, M., Fukuda, N., Yokokawa, T., Kobayashi, K., *et al.* (2023) Factors Associated with Lenvatinib Adherence in Thyroid Cancer and Hepatocellular Carcinoma. *PLOS ONE*, **18**, e0294320. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294320>