

索拉非尼治疗肾癌的研究现状

【作者】 郑玮 寿建忠 马建辉

中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院泌尿外科 (北京 100020)

【摘要】 2005年12月美国FDA批准索拉非尼用于晚期肾癌的治疗,2006年9月SFDA也批准索拉非尼在我国上市,从此开创了肾癌靶向治疗新时代。在美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)制定的2012年版《肾癌诊治指南》中,仍推荐索拉非尼作为晚期肾癌患者的一线治疗备选药物之一,中华医学会泌尿外科学会(CUA)制定的《肾细胞癌诊治指南》中推荐索拉非尼作为转移性肾癌的一线 and 二线治疗药物。索拉非尼上市6年来,临床上进行了一系列深入研究。

【关键词】 肾癌; 靶向治疗; 索拉非尼

【中图分类号】 R737.11

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2012)-03-0019-05

Research status of sorafenib for patients with renal cell carcinoma

【Writers】 Zheng Wei Shou Jian-zhong Ma Jian-hui

【Abstract】 The FDA of America approved the using of sorafenib in patients with advanced stage renal cell carcinoma in December 2005, and the SFDA approved sorafenib come into Chinese market in September 2006. In the "Guidelines on renal cell cancer (2012)" made by NCCN, sorafenib still is recommended as one of the first-line therapy for the patients with advanced stage renal cell carcinoma. And the "Guidelines on renal cell cancer" made by CUA also recommend sorafenib as the first-line or second-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma.

索拉非尼(sorafenib)是一种口服小分子多激酶抑制药,通过抑制肿瘤细胞内c-RAF和b-RAF激酶的活性,阻断RAF/MEK/ERK磷酸化而起到抑制肿瘤细胞增殖、生长的效果。它还可以通过抑制内皮细胞和周细胞的血管内皮生长因子受体(VEGFR)和血小板衍生生长因子受体(PDGFR)而阻断肿瘤新生血管的形成。目前,临床上索拉非尼推荐的药物剂量^[1]:400mg口服,bid。

1 索拉非尼单药治疗转移性肾癌的疗效

1.1 索拉非尼标准治疗方案的疗效

索拉非尼治疗转移性肾癌的多中心、随机、双盲与安慰剂对照的Ⅲ期临床试验(TARGET研究)^[2],共入组903例患者,结果显示索拉非尼临床获益率高达84%。与安慰剂比较,索拉非尼可显著延

长转移性肾癌患者中位无进展生存期(PFS)(5.5个月对2.8个月, $P < 0.01$),并显著延长总生存期(OS)(17.8个月对14.3个月, $P = 0.0287$)。同期进行的北美索拉非尼治疗晚期肾癌的扩大临床试验(ARCCS)^[3],纳入了2504例患者,包括不符合TARGET研究中临床试验入组标准的转移性肾癌患者及年龄 ≥ 65 岁、非透明细胞癌类型和脑转移患者等。结果显示,无论是一线、二线还是二线以上接受索拉非尼治疗的患者,均显示出一致的临床获益率,分别高达84%、83%和84%,且索拉非尼治疗肾癌脑转移患者无脑出血的报道。Beck等^[4]总结了11个欧洲国家非对照的索拉非尼治疗1155例晚期肾癌患者的临床结果(EU-ARCCS),其疗效与TARGET研究相似。

索拉非尼在中国治疗晚期肾癌的开放、多中心、非对照的Ⅱ期临床试验(ⅡT)评价了其在 中国肾癌患者中的疗效和安全性^[5]。结果显示临床获益率达到 84.21%, 客观缓解率达到 21%, 中位 PFS 长达 41 周。而 Akaza 等^[6]报道的日本索拉非尼治疗晚期肾癌的 129 例Ⅱ期临床试验结果显示, 有效率为 14.7%, PFS 为 32 周。总结发现索拉非尼治疗亚洲肾癌患者的疗效, 其有效率高 于 TARGET 研究的 10% 和 ARCCS 研究的 4%, PFS 也明显长于 TARGET 研究的 24 周。与欧美国家相比, 这些临床试验结果提示索拉非尼治疗亚洲晚期肾癌患者的疗效更好。

TARGET 研究的入组患者病理上为肾透明细胞癌类型, 对于非透明细胞癌类型的晚期肾癌, 索拉非尼治疗尚无随机对照的前瞻性研究结果。但在 ARCCS 研究中, 回顾性分析发现有 118 例乳头状肾细胞癌和 18 例肾嫌色细胞癌的晚期患者接受了索拉非尼治疗, 乳头状肾细胞癌患者的客观缓解率为 4%, 临床获益率达 80%, 中位 PFS 为 5.2 个月, 短于透明细胞癌患者的 7.5 个月; 转移性肾嫌色细胞癌患者临床获益率竟高达 95%。

针对索拉非尼治疗老年晚期肾癌的研究, 张奇夫等^[7]做了相关报道。入组患者平均年龄 70(65 ~ 81)岁。中位服用索拉非尼 7.5(3 ~ 18)个月。结果显示客观缓解率为 15.0% (6/40), 疾病控制率为 87.5% (35/40), 中位随访时间为 11(2.5 ~ 18.0)个月。> 3 级不良反应有手足皮肤反应 5 例 (12.5%)、脱发 6 例 (15.0%)、疲乏 2 例 (5.0%)。多数不良反应于服药 2 周左右出现, 持续时间不等, 经对症治疗后缓解, 未影响服药。显示索拉非尼治疗老年晚期肾癌患者有效, 具有良好的耐受性与安全性。在 ARCCS^[4]中也证明索拉非尼对老年肾癌患者安全性良好, 分层分析发现其临床疗效与中青年肾癌患者无明显差异。

遗憾的是索拉非尼单药标准治疗方案治疗晚期肾癌的完全缓解(CR)、部分缓解(PR)率不高。因此, 要提高索拉非尼治疗晚期肾癌的疗效, 需要探索其他治疗方案。

1.2 索拉非尼增量方案的临床试验

索拉非尼Ⅰ期临床试验的结果显示, 索拉非尼剂量 $\leq 400\text{mg bid}$ 时, 患者耐受性良好。当用药剂量为 600mg bid 时, 发生不能耐受不良反应的概率明显增高, 其中以皮肤和胃肠道毒性增加明显, 剂量限制性毒性为皮疹。 800mg bid 时的剂量限制性毒性为腹泻和疲乏, 而使用 $\geq 800\text{mg bid}$ 的血药浓度相似。该试验的结果还显示其临床疗效与药物的剂量呈正相关^[8]。2005 年 Amato 等^[9]报道了索拉非尼剂量递增治疗转移性肾癌的Ⅱ期临床试验结果, 44 例既往曾接受 0 ~ 1 次全身治疗的肾癌患者接受了索拉非尼增量治疗, 剂量增至每日 $600 \sim 800\text{mg bid}$, 患者耐受性良好, 疾病缓解(CR+PR)率高达 55%, 中位 PFS 达 8.43 个月。提示在部分耐受良好的晚期肾癌患者中可适当增加索拉非尼剂量, 从而可提高缓解率。斯璐等^[10]对索拉非尼增量治疗常规剂量失败的转移性肾透明细胞癌患者做了初步研究, 将索拉非尼的剂量从每日 800mg 逐渐增至每日 1200mg 或 1600mg , 直至不能耐受或病情进展。结果客观缓解率达 44% (7/16), 疾病控制率为 81% (13/16)。张海梁等^[11]也对索拉非尼常规剂量治疗失败的晚期肾癌患者尝试使用剂量增量的方法, 将使用剂量增至 600mg bid 或 800mg bid 。结果显示疾病控制率达 83.3%, 中位 PFS 为 5 个月, 不良反应发生率略有增加。结果说明对于索拉非尼常规剂量治疗失败的晚期肾癌患者可以考虑增加索拉非尼剂量进一步治疗, 因仍有较高的疾病控制率, 不良反应并不显著增加, 多数患者仍可耐受。但这些临床试验病例少, 临床疗效及循证医学证据有待于大规模临床试验的确认。

2 以索拉非尼为主的联合治疗方案

单一靶向药物并不能完全杀灭肿瘤。索拉非尼作为第一个分子靶向药物从治疗晚期肾癌开始, 与其他抗肿瘤药物的联合一直是临床试验的热点, 目的是提高疗效和(或)减少不良反应。已经进行的临床试验有索拉非尼联合细胞因子、联合其他靶向药物及联合化疗等治疗晚期肾癌, 虽然报道的有效率有所提高, 但至目前尚无被各国《肾

癌诊治指南》推荐的联合治疗方案。

2.1 索拉非尼联合细胞因子

Ryan 等^[12]和 Tannir 等^[13]分别报道了2个索拉非尼联合干扰素- α (IFN- α)的Ⅱ期随机对照临床试验,分别联合应用 IFN- α 10MIU qd 和 0.5MIU bid, 中位 PFS 分别为 7.0 个月和 7.6 个月, 低剂量 IFN- α (0.5MIU bid) 的毒性作用更小。此外, 欧美国家的Ⅱ期临床试验显示索拉非尼联合 IFN- α 治疗晚期肾癌能显著提高客观缓解率, 达 19% ~ 34.9%, 中位 PFS 为 7 ~ 10 个月。黄翼然等^[14]对索拉非尼联合 IFN- α 一线治疗晚期肾癌做了Ⅳ期临床试验。中期分析结果显示客观缓解率为 32.8% (45/137), 其不良反应明显增加。但 Jonasch 等^[15]报道的一项Ⅱ期随机对照研究中, 索拉非尼联合 IFN- α 治疗转移性肾透明细胞癌的客观缓解率、PFS 均较索拉非尼单药无显著性差异。

2.2 索拉非尼联合其他靶向药物

2个索拉非尼联合贝伐珠单抗的Ⅰ期临床试验^[16-17]表明, 最大耐受剂量出现在索拉非尼 200mg qd + 贝伐珠单抗 5mg · kg⁻¹, 每2周剂量组中, 剂量增加将导致严重的蛋白尿和血小板减少。Sosman 等^[18]报道了索拉非尼联合贝伐珠单抗治疗转移性肾癌的临床试验结果。92% 的肾癌患者有不同程度的肿瘤缩小, PR54%, 病情稳定 (SD) 38%, 病情进展 (PD) 8%, 中位 PFS 为 14 个月, 但不良反应明显。Rosenberg 等^[19]报道了索拉非尼联合依维莫司治疗转移性肾透明细胞癌患者的Ⅰ期临床试验。结果显示索拉非尼 400mg bid 联合依维莫司每日 2.5mg 的治疗方案耐受性良好, 剂量限制性毒性出现在索拉非尼 400mg bid 联合依维莫司每日 5mg, 初步显示出联合方案具有临床疗效。目前有多个索拉非尼联合其他靶向药物的Ⅱ期临床试验正在进行中, 如国立癌症研究所 (NCI) 与东部肿瘤协作小组 (ECOG) 正在组织进行几个靶向治疗方案 (贝伐珠单抗、索拉非尼 + 贝伐珠单抗、索拉非尼 + 替西罗莫司及替西罗莫司 + 贝伐珠单抗) 一线治疗转移性肾透明细胞癌的对比性Ⅱ期临床试验, 以探寻最佳治疗方案, 计划共入组 360 例患者。

2.3 索拉非尼联合化疗

从临床前期的研究中发现索拉非尼同期联合

化疗可提高抗肿瘤作用。Tomasello 等^[20]报道了索拉非尼联合吉西他滨治疗转移性肾癌的Ⅱ期临床试验结果。疾病控制率为 53.9%。Jeske 等^[21]报道了索拉非尼联合吉西他滨、卡铂治疗 14 例晚期肾癌的疗效和安全性, PR 4 例、SD 8 例、PD 2 例, 不良反应均可被耐受, 最大耐受剂量为索拉非尼 200mg · m⁻²; 吉西他滨 750mg · m⁻²; 卡铂 415mg · m⁻²。Carter 等^[22]发现索拉非尼联合化疗并不明显增加化疗的不良反应, 但也并不明显提高疗效, 包括 CR 率、PFS 及 OS 等。总体来说索拉非尼联合化疗的研究目前大多在临床Ⅰ、Ⅱ期阶段, 尚无Ⅲ期的临床试验报道, 与化疗药物的联合方案还在探索中。

3 索拉非尼的不良反应

索拉非尼治疗晚期肾癌的主要不良反应包括: 腹泻 (43%)、皮疹 (40%)、乏力 (37%)、手足皮肤反应 (30%), 最常见的 3/4 级不良反应包括淋巴细胞减少 (13%)、手足皮肤反应 (6%)、乏力 (5%)、呼吸困难 (4%)、高血压 (4%)、贫血 (3%)、心肌缺血或梗死 (3%), 约 21% 的患者因不良反应需中断用药。TARGET 试验中 > 30% 的患者出现腹泻、皮疹、乏力和手足综合征。在我国索拉非尼Ⅱ期临床试验的研究中, > 30% 的患者出现手足皮肤反应 (58.1%)、乏力 (32.3%)、脱发 (62.9%)、厌食 (40.3%)、腹泻 (59.7%) 和高血压 (35.5%), 其中手足皮肤反应、高血压和腹泻的发生率显示国人明显高于西方人群, 但总体可控制。索拉非尼治疗过程中, 少数患者会出现心脑血管意外的风险。若出现此类情况, 应停药观察。

4 索拉非尼在肾癌新辅助治疗中的作用

通过索拉非尼新辅助治疗, 可能缩小肿瘤、降低肿瘤分期, 使原先无法手术的局部晚期患者能够接受手术切除, 从而提高疗效或改善患者生活质量。Kondo 等^[23]报道 9 例局部晚期肾癌的新辅助治疗的疗效, 索拉非尼治疗 7 例, 舒尼替尼治疗 2 例, 术前平均治疗时间为 12.2 周, 肿瘤缩小 10% ~ 30% 者 8 例。其中 1 例患者的静脉瘤栓级别由Ⅲ级降为Ⅱ级, 认为术前新辅助靶向治疗降低了手术的难度。Di Silverio 等^[24]报道了 1 例左肾巨大肾癌 (直径为 9cm), 伴肾门淋巴结转移、下腔静脉瘤栓形成。经过 24 周的索拉非尼治疗, 患者静脉内瘤栓

明显缩小(局限于左肾静脉内),并成功接受了左肾根治性切除及瘤栓取出术,术后病理显示肾脏肿瘤90%被坏死组织所替代。Cowey等^[25]报道了30例肾癌患者术前应用索拉非尼治疗的疗效,中位治疗33d,认为术前采用索拉非尼可缩小肿瘤,安全性高,不增加手术难度和术后并发症的发生。

关于索拉非尼术前新辅助治疗肾癌存在的争议是术前何时停药及何时手术。但索拉非尼术前治疗时间各个学者报道不同(23~262d),因此术前停药时间也难以下定论。目前多数学者认为,只有在局部进展或远处转移的患者肿瘤病灶得到较大程度控制的前提下(如病灶缩小、瘤栓缩小)才选择停药进行手术,而且停药后需密切监测肿瘤是否进展,若肿瘤进展则不宜手术。其次,索拉非尼的长期应用可能会严重影响术后伤口的愈合,并会增加术后出血、血栓的风险。Kondo等^[23]认为术前7d停用索拉非尼进行手术是安全的,而多数学者的建议是术前2周停药。

5 索拉非尼在术后辅助治疗方面的探索

局限性肾癌术后有20%~30%的患者将出现复发或转移,人们一直在探寻预防肾癌术后复发或转移的方法。肾癌术后辅助放疗、辅助孕激素、辅助IFN- α 、辅助高剂量IL-2、辅助低剂量IL-2、辅助瘤苗、辅助沙立度胺的临床随机对照研究都未取得令人满意的疗效^[26],因此,人们对靶向药物的术后辅助治疗抱以极大的希望。目前,3项术后索拉非尼辅助治疗肾癌的Ⅲ期多中心、随机、对照研究已在全球开展。它们为S-TRAC(评价1年索拉非尼和安慰剂对患者预后的影响)、ASSURE(评价对非转移肾癌患者预后的影响)和SORCE(评价3年索拉非尼和1年索拉非尼+2年安慰剂对已经切除肾脏的肾癌患者预后的影响)。

索拉非尼治疗转移性肾癌取得了巨大的成功。但肾癌的发生机制十分复杂,单独采用一种靶向药物客观上存在有效率低及改善生存期有限等问题,与索拉非尼联合治疗以提高疗效仍是今后研究的方向。索拉非尼新辅助治疗的疗效及手术时机的选择有待于进一步认识。

【参考文献】

[1] Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al. Phase I clinical and

pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors [J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 965-972.

- [2] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial [J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 3312-3318.
- [3] Knox J, Figlin R, Stadler W, et al. The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial in North America: Safety and efficacy [J]. J Clin Oncol, 2007, 25: S5011.
- [4] Beck J, Verzoni E, Negrier S, et al. A large open-label, non-comparative, phase III study of the multi-targeted kinase inhibitor sorafenib in European patients with advanced renal cell carcinoma [J]. European Urology Supplements, 2008, 7: 244.
- [5] 周爱萍, 何志嵩, 于世英, 等. 索拉非尼治疗转移性肾癌的临床试验 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2009, 30: 10-14.
- [6] Akaza H, Tsukamoto T, Murai M, et al. Phase II study to investigate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of sorafenib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma [J]. Jpn J Clin Oncol, 2007, 37: 755-762.
- [7] 张奇夫, 汪清, 付成, 等. 索拉非尼治疗老年晚期肾癌患者有效性与安全性的初步评价 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2010, 31: 12-14.
- [8] Clark JW, Eder JP, Ryan D, et al. Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11: 5472-5480.
- [9] Amato RJ, Harris P, Dalton M, et al. A phase II trial of intra-patient dose-escalated sorafenib in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (MRCC) [J]. J Clin Oncol, 2007, 25: 5026.
- [10] 斯璐, 马建辉, 周爱萍, 等. 索拉非尼增量治疗转移性肾癌的初步报道 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2009, 30: 18-20.
- [11] 张海梁, 叶定伟, 姚旭东, 等. 增加索拉非尼剂量治疗常规剂量无效的晚期肾癌的临床评价 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2010, 31: 24-27.
- [12] Ryan CW, Goldman BH, Lara PJ, et al. Sorafenib with interferon alfa-2b as first-line treatment of advanced renal carcinoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group [J]. J Clin Oncol, 2007, 25: 3296-3301.
- [13] Tannir N, Zurita A, Heymach J. A randomized phase II trial of sorafenib versus sorafenib plus low-dose interferon- α : clinical results and biomarker analysis [abstract 5093] [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2008, 26: S272.
- [14] 黄翼然, 马建辉, 黄健, 等. 索拉非尼联合干扰素 α 一线治疗晚期肾癌Ⅳ期临床试验中期分析 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2010, 31: 5-7.
- [15] Jonasch E, Corn P, Pagliaro LC, et al. Upfront, randomized, phase

2 trial of sorafenib versus sorafenib and low-dose interferon alfa in patients with advanced renal cell carcinoma: clinical and biomarker analysis [J]. Cancer, 2010, 116: 57-65.

- [16] Azad NS, Posadas EM, Kwitkowski VE, et al. Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 3709-3714.
- [17] Sosman JA, Flaherty KT, Atkins MB, et al. Updated results of phase I trial of sorafenib (S) and bevacizumab (B) in patients with metastatic renal cell cancer (mRCC) [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: abstract 5011.
- [18] Sosman J, Puzanov I. Combination targeted therapy in advanced renal cell carcinoma [J]. Cancer, 2009, 115: S2368-S2375.
- [19] Rosenberg J, Weinberg V, Claros C, et al. Phase I study of sorafenib and RAD001 for metastatic clear cell renal cell carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: abstract 5109.
- [20] Tomasello L, Sertoli MR, Rubagotti A, et al. Combination of sorafenib and weekly gemcitabine in patients (pts) with metastatic renal cell Cancer (MRCC): A phase II study, preliminary results [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: S5096.
- [21] Jeske S, Tagawa ST, Milowsky MI, et al. Sorafenib (S) plus

gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) for advanced renal cell carcinoma (RCC): Updated phase I results from a phase I/II trial (NCI6981) [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: S5096.

- [22] Carter CA, Chen C, Brink C, et al. Sorafenib is efficacious and tolerated in combination with cytotoxic or cytostatic agents in pre-clinical models of human non-small cell lung carcinoma [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2006, 25: 126-129.
- [23] Kondo T, Hashimoto Y, Kobayashi H, et al. Presurgical targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors for advanced renal cell carcinoma: clinical results and histopathological therapeutic effects [J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40: 1173-1179.
- [24] Di Silverio F, Sciarra A, Parente U, et al. Neoadjuvant therapy with sorafenib in a advanced renal cell carcinoma with venacava extension submitted to radical nephrectomy [J]. Urol Int, 2008, 80: 451-453.
- [25] Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with Sstage II or higher renal cell carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 1502-1507.
- [26] 赵欣, 马建辉. 肾癌辅助治疗的临床试验回顾及展望 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2010, 31: 429-431.

(上接第 9 页)

【参考文献】

- [1] Yeomans ND. The ulcer sleuths: The search for the cause of peptic ulcers [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26: S35-S41.
- [2] Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself [J]. Physiol Rev, 2008, 88: 1547-1565.
- [3] Suleyman H, Albayrak A, Bilici M, et al. Different mechanisms in formation and prevention of indomethacin-induced gastric ulcers [J]. Inflammation, 2010, 33: 224-234.
- [4] Rodríguez-Monguió R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects [J]. Pharmacoeconomics, 2003, 21: 623-650.
- [5] Vonkeman HE, van de Laar MA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention [J]. Semin Arthritis Rheum, 2010, 39: 294-312.
- [6] Roston A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAIDs-induced gastroduodenal ulcers [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2002: CD002296.
- [7] Hooper L, Brown TJ, Elliott R, et al. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review [J]. BMJ, 2004, 329: 948.
- [8] Moore A, Phillips C, Hunsche E, et al. Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients in the UK [J].

Pharmacoeconomics, 2004, 22: 643-660.

- [9] Gamer SE, Fidan DD, Frankish RR, et al. Rofecoxib for rheumatoid arthritis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005: CD003685.
- [10] Rahme E, Barkun AN, Adam V, et al. Treatment costs to prevent or treat upper gastrointestinal adverse events associated with NSAIDs [J]. Drug Saf, 2004, 27: 1019-1042.
- [11] Yun HR, Bae SC. Cost-effectiveness analysis of NSAIDs, NSAIDs with concomitant therapy to prevent gastrointestinal toxicity, and COX-2 specific inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Rheumatol Int, 2005, 25: 9-14.
- [12] Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis [J]. Lancet, 2004, 364: 2021-2029.
- [13] Becker RC. COX-2 inhibitors [J]. Tex Heart Inst J, 2005, 32: 380-383.
- [14] Salvo F, Fourrier-Réglat A, Bazin F, et al. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials [J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89: 855-866.
- [15] Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities [J]. J Clin Invest, 2006, 116: 4-15.
- [16] Lanza FL, Chan FKL, Quigley EM, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104: 728-738.