

Ciclooxigenasa 2 y cáncer colorrectal: implicaciones terapéuticas

Antoni Castells, Francesc Balaguer, Victòria Gonzalo y Sergi Castellví-Bel

Servicio de Gastroenterología. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic. Barcelona. España.

RESUMEN

Diversas evidencias epidemiológicas sugieren una asociación inversa entre el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el riesgo de desarrollar determinadas neoplasias. Esta asociación condujo a la identificación de la diana terapéutica de estos fármacos, la isoenzima 2 de la ciclooxigenasa (COX-2). Estudios posteriores han demostrado que COX-2 se halla sobreexpresada en múltiples lesiones malignas y premalignas de diversos orígenes, entre las que se incluyen las neoplasias colorrectales. Esta circunstancia explica el efecto beneficioso observado con el uso de AINE clásicos y, más recientemente, con los inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs), en el tratamiento y/o prevención de diversas neoplasias.

CYCLOOXYGENASE 2 AND COLORECTAL CANCER: THERAPEUTIC IMPLICATIONS

There is epidemiological evidence that suggests an inverse association between the consumption of non-steroidal anti-inflammatories (NSAIDs) and the risk of developing certain neoplasms. This association led to the identification of the therapeutic target of these drugs, cyclooxygenase type 2 (COX-2). Later studies have demonstrated that COX-2 is over-expressed in many malignant and pre-malignant lesions of different origins, among which are included colorectal neoplasms. This factor explains the beneficial effect observed with the use of classic NSAIDs and more recently, with selective COX-2 inhibitors (coxibs), in the treatment and/or prevention of several neoplasms.

Correspondencia: Dr. A. Castells.
Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: castells@clinic.ub.es

Recibido el 30-10-2006; aceptado para su publicación el 31-10-2006.

INTRODUCCIÓN

Habitualmente, el desarrollo de nuevos tratamientos oncológicos acontece tras la identificación en estudios básicos y/o experimentales de dianas terapéuticas implicadas en la patogenia de un determinado tumor. Sin embargo, la estrategia de inhibir la ciclooxigenasa 2 (COX-2) con el fin de prevenir o tratar diferentes neoplasias ha seguido un proceso inverso. Así, fueron en primer lugar las observaciones clínicas y los estudios de cohortes los que sugirieron que el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), un grupo de fármacos que inhiben la actividad de la enzima ciclooxigenasa, se asociaba con una menor incidencia de neoplasias colorrectales, entre otras. Esta evidencia clínica impulsó una importante labor de investigación en el laboratorio que condujo a la identificación de la diana molecular de estos fármacos, la isoforma COX-2, y su implicación en el proceso de transformación y progresión neoplásica. Por último, recientemente, el círculo de la investigación terapéutica oncológica se ha cerrado mediante el desarrollo de fármacos que inhiben selectivamente esta isoforma, los coxibs, con lo cual no tan sólo se ha confirmado la participación de COX-2 en estos procesos carcinogénicos, sino que se dispone de un nuevo grupo farmacológico para la prevención y/o tratamiento de determinadas neoplasias¹.

Esta revisión abordará las evidencias epidemiológicas, experimentales y clínicas que apoyan la utilidad de los AINE y, más en concreto, los inhibidores selectivos de la COX-2, en la prevención y el tratamiento de determinadas tumores malignos, fundamentalmente el cáncer colorrectal (CCR).

EVIDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS

La mayor parte de los estudios epidemiológicos publicados hasta la actualidad demuestran que el uso de aspirina u otros AINE se asocia con una reducción del riesgo de desarrollar CCR². Las evidencias se basan en estudios de casos y controles, de cohortes y, más recientemente, de ensayos clínicos. De los 15 estudios observacionales pu-

TABLA I. Características diferenciales de las 2 isoformas de la ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2

Característica	COX-1	COX-2
Regulación	Constitutiva	Constitutiva en el cerebro, inducible en el resto de órganos
Capacidad de incrementar su expresión	2-4 veces	10-80 veces
Tamaño del gen	22,5 kb, 11 exones	8,3 kb, 10 exones
Localización cromosómica	Cromosoma 9	Cromosoma 1
Localización celular	Retículo endoplásmico	Retículo endoplásmico y membrana nuclear
Sustrato	Ácido araquidónico	Ácido araquidónico y algunos ácidos grasos

blicados hasta la actualidad, 9 observan una disminución del riesgo de presentar esta neoplasia². Además, 5 de los 6 estudios de cohortes también observan una reducción del 30-40% en la incidencia de CCR². En uno de ellos, el consumo regular de aspirina en dosis bajas redujo la mortalidad por CCR³, mientras que en otro el beneficio era únicamente relevante cuando éste se mantenía durante un período superior a 10 años⁴. Sin embargo, este efecto beneficioso no se confirmó en un ensayo clínico aleatorizado⁵. En él, la administración de una dosis de 325 mg a días alternos no comportó ningún beneficio con relación al riesgo de presentar CCR. No obstante, es importante señalar que este estudio se interrumpió a los 4 años de seguimiento, dado que había diferencias a favor de aspirina en la prevención del infarto, objetivo primario del estudio⁵. Esta finalización precoz podía justificar la ausencia de diferencias en relación con la incidencia de CCR, sobre todo si se tiene en cuenta que el proceso de transformación y progresión tumoral es largo. En este sentido, recientemente, otro estudio controlado y aleatorizado ha demostrado que la administración de aspirina disminuye la probabilidad de presentar adenomas metacrónicos en pacientes con antecedente personal de CCR⁶. Asimismo, un estudio de cohortes realizado en el seno del Nurses' Health Study, con un seguimiento muy extenso, ha confirmado el efecto beneficioso de la administración de aspirina u otros AINE en relación con el riesgo de CCR, que es dependiente de la dosis administrada y de la duración del tratamiento⁷.

El efecto de los AINE también se ha evaluado en pacientes con adenoma colorrectal esporádico, una lesión precursora del CCR y aceptada universalmente como marcador del riesgo de carcinogénesis colorrectal. En consonancia con los resultados observados en el CCR, los 7 estudios observacionales publicados (5 estudios de casos y controles, y 2 de cohortes) también demuestran una disminución del riesgo de desarrollar esta lesión, tanto en relación con el consumo de aspirina como de otros AINE⁷⁻¹³. Además, en un estudio controlado y aleatorizado se demuestra que la administración de aspirina disminuye la probabilidad de desarrollar adenomas metacrónicos tras la polipectomía en pacientes con adenomas colorrectales¹⁴.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

La ciclooxigenasa es la enzima responsable del metabolismo del ácido araquidónico y su conversión a prostaglandina H₂, precursor de los prostanoides (PGD₂, PGE₂, PGF_{2α},

PGI₂, TXA₂). Recientemente, se han descrito 2 isoformas de la ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2, con una homología del 60% y una afinidad y una capacidad para convertir el ácido araquidónico a PGH₂ de rango similar^{15,16}. Las características diferenciales de ambas isoformas se resumen en la tabla I. Entre ellas, destacan los mecanismos de regulación y el patrón de expresión. La isoforma COX-1 se expresa de manera constitutiva en prácticamente todos los tejidos del organismo y se le atribuye un papel regulador en la homeostasis fisiológica de los diferentes órganos o tejidos, que incluye la citoprotección gástrica, la vasodilatación renal y la producción de prostanoides proagregantes y tromboxano en las plaquetas¹⁷. Por el contrario, la isoforma COX-2 es inducible, lo que comporta que sea prácticamente indetectable en la mayoría de tejidos en condiciones basales, mientras que su expresión aumenta en respuesta a citocinas, factores de crecimiento y mitógenos. La aspirina y otros AINE inhiben tanto COX-1 como COX-2, mientras que los coxibs (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib, entre otros) inhiben selectivamente la isoforma COX-2. Todos estos fármacos inducen la apoptosis mediante diversos mecanismos, algunos de ellos dependientes y otros independientes de ciclooxigenasa. La inhibición de COX-2 comporta un aumento de ácido araquidónico, el cual, a su vez, estimula la conversión de esfingomielina a ceramida, un mediador de la apoptosis¹⁸. La inhibición de COX-2 también puede inducir apoptosis a través de la alteración de la producción de prostaglandinas y de la disminución de factores angiogénicos^{19,20}. Entre los mecanismos no dependientes de ciclooxigenasa destacan la inhibición de la activación del factor de transcripción NF-κB²¹, la interferencia de la unión del receptor hormonal nuclear PPARδ²² y la disminución de la expresión del gen antiapoptótico *BCL-X_L*²³. Diversos estudios experimentales han demostrado que la administración de celecoxib en modelos tumorales murinos disminuye la proliferación celular y aumenta la apoptosis. Este efecto no se halla limitado a las células neoplásicas puesto que se ha observado que este fármaco ocasiona una acción similar en las células endoteliales, lo que potencia su efecto antiangiogénico^{24,25}.

IMPLICACIÓN DE CICLOOXIGENASA 2 EN EL CÁNCER COLORRECTAL

Mediante estudios de expresión génica, tanto de ARN como de proteínas, se ha demostrado que hay una sobreexpresión de COX-2 en más del 85% de muestras de CCR humano, así como en aproximadamente el 50% de

los adenomas colorrectales²⁶⁻²⁸. De manera similar, también se ha observado una sobreexpresión de esta isoenzima en adenomas desarrollados en modelos experimentales de poliposis adenomatosa (ratones *Apc*^{X^{tri716})²⁹ o de carcinoma de colon inducido por carcinógenos químicos³⁰. Además, en ambos modelos experimentales se ha demostrado que la administración de celecoxib induce una disminución de la incidencia (número de animales con lesión) y la multiplicidad (número de lesiones por animal) de neoplasias colorrectales³¹⁻³³.}

La sobreexpresión de COX-2, ya sea en las células epiteliales o en las de la estroma adyacente, justifica que las prostaglandinas derivadas puedan ejercer su efecto favorecedor del desarrollo tumoral en ambas localizaciones³⁴. En la propia célula epitelial, las prostaglandinas modifican la expresión de genes reguladores clave, lo que comporta un aumento de su resistencia a la apoptosis y de su capacidad migratoria³⁵. Paralelamente, la sobreexpresión estromal de COX-2 favorece la neovascularización, un hecho fundamental para el crecimiento tumoral, ya sea a través de su efecto en los fibroblastos o en las propias células endoteliales²⁰.

La implicación de la COX-2 en el CCR también se ha demostrado en estudios clínicos. En este sentido, hay una correlación entre la sobreexpresión tumoral de esta enzima y el estadio de la lesión, su tamaño y la presencia de metástasis ganglionares³⁶. La participación de COX-2 en el CCR no se halla limitada a esta observación, sino que ha sido posible correlacionar la sobreexpresión de COX-2 en muestras tumorales de pacientes afectados de esta neoplasia con una menor probabilidad de supervivencia³⁷.

Por último, es importante señalar que la sobreexpresión de COX-2 no es un fenómeno universal en todas las formas de CCR. Así, recientemente se ha podido demostrar que, a diferencia de lo que ocurre en los tumores con mecanismo de reparación de los errores de replicación del ADN intacto, un porcentaje significativo de los que muestran una alteración de este sistema de reparación (puesta de manifiesto por la presencia de inestabilidad de microsatélites o pérdida de expresión de las proteínas reparadoras)³⁸ no presentan sobreexpresión de COX-2³⁹. Además, este estudio ha podido demostrar que la pérdida de sobreexpresión de COX-2 en tumores inestables se asocia, de forma casi constante, con los casos esporádicos en los que la alteración del sistema de reparación se debe a la metilación del promotor del gen *MLH1*, mientras que los tumores asociados al síndrome de Lynch presentan sobreexpresión de esta isoenzima³⁹. Estos resultados apoyan la potencial utilidad de los AINE en la prevención y/o tratamiento de esta forma hereditaria de CCR, al mismo tiempo que explican la ausencia de respuesta a estos fármacos en una pequeña proporción de tumores esporádicos.

UTILIDAD CLÍNICA DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE CICLOOXIGENASA 2

Las evidencias epidemiológicas, experimentales y clínicas mencionadas en los apartados anteriores apoyan la

utilidad de los AINE y, más concretamente, los inhibidores selectivos de la COX-2 en la prevención y/o el tratamiento de diversas neoplasias. Este potencial clínico se ve reforzado por el bajo índice de efectos adversos gastrointestinales, una de las limitaciones habituales de los AINE clásicos, como consecuencia de su efecto selectivo sobre la isoforma inducible. En este sentido, la preservación de la actividad COX-1 que se consigue con estos fármacos permite reducir muy notablemente los efectos secundarios de los AINE no selectivos atribuibles a la disminución gástrica o renal de las prostaglandinas.

Poliposis adenomatosa familiar

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, caracterizada por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos (más de 100) a lo largo de todo el intestino grueso. El desarrollo de pólipos suele iniciarse a partir de la pubertad, aunque habitualmente no ocasionan clínica hasta los 30-35 años de edad. Se trata de una enfermedad con un alto potencial de malignización, de manera que si no se efectúa tratamiento quirúrgico, la práctica totalidad de pacientes desarrollará CCR antes de los 40 años de edad⁴⁰. En 1991, fue posible identificar mediante estudios de ligamiento el gen responsable de la PAF, *Adenomatous polyposis coli (APC)*, localizado en el brazo largo del cromosoma 5. Así, los individuos afectados de esta enfermedad presentan mutaciones germinales en este gen y una correlación genotipo-fenotipo, de tal manera que la localización de dicha mutación determina el espectro clínico de la enfermedad⁴⁰.

El tratamiento de la PAF es siempre quirúrgico y debe realizarse sin demora en los pacientes que hayan sobrepasado los 25 años de edad. Sin embargo, se ha descrito de forma consistente la regresión de los adenomas colónicos con el tratamiento prolongado con AINE, en especial con sulindaco⁴¹⁻⁴⁴ y, más recientemente, celecoxib⁴⁵ (tabla II). Este efecto beneficioso no se halla limitado a las lesiones colorrectales, sino que se ha observado un resultado similar en relación con los adenomas duodenales⁴⁶. En estos estudios se ha conseguido una disminución significativa del número total y del tamaño de los pólipos, aunque la interrupción del tratamiento provoca la reaparición de las lesiones. Además, diversas evidencias sugieren que la administración de AINE, a pesar de promover la remisión de los pólipos, no comporta la desaparición absoluta del riesgo de desarrollar CCR en estos pacientes⁴⁷, por lo que en la actualidad únicamente está aceptada su utilización como terapia adyuvante en pacientes con pólipos en el remanente rectal, pero no como alternativa a la cirugía.

Neoplasia colorrectal esporádica

Los resultados obtenidos en la PAF, tanto en modelos experimentales como en ensayos clínicos en humanos, han

TABLA II. Ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la utilidad de los antiinflamatorios no esteroideos en la poliposis adenomatosa familiar

Autores	Número de pacientes	Fármaco (dosis)	Duración del tratamiento	Efecto obtenido
Labayle et al ⁴²	9	Sulindaco (300 mg)	4 meses	↓ n.º de pólipos (p < 0,01)
Giardello et al ⁴³	22	Sulindaco (300 mg)	9 meses	↓ n.º de pólipos (56%) (p = 0,01)
Nugent et al ⁴⁴	14	Sulindaco (400 mg)	6 meses	↓ n.º de pólipos (p = 0,01)
Steinbach et al ⁴⁵	75	Celecoxib(800 mg)	6	↓ n.º de pólipos (p = 0,003)

p: significación estadística.

TABLA III. Ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la utilidad de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 en la prevención de la recurrencia de adenomas colorrectales esporádicos

Autores	Fármaco (dosis)	n	Riesgo de adenoma metacrónico (RR; IC del 95%)	Riesgo de adenoma avanzado metacrónico
Arber et al ⁴⁹	Celecoxib (400 mg)	933	0,64; 0,56-0,75 (p < 0,001)	0,49; 0,33-0,73 (p < 0,001)
	Placebo	628		
Bertagnolli et al ⁵⁰	Celecoxib (400 mg)	685	0,67; 0,59-0,77 (p < 0,001)	0,43; 0,31-0,61 (p < 0,001)
	Celecoxib (800 mg)	671	0,55; 0,48-0,64 (p < 0,001)	0,34; 0,24-0,50 (p < 0,001)
Bresalier et al ⁵¹	Placebo	679		
	Rofecoxib (25 mg)	1.277	0,75; 0,69-0,82 (p < 0,001)	0,70; 0,57-0,85 (p < 0,001)
	Placebo	1.293		

IC: intervalo de confianza. p: significación estadística. RR: riesgo relativo.

sugerido la posible utilidad de los inhibidores selectivos de la COX-2 en la prevención y/o el tratamiento del CCR esporádico.

De forma experimental, se ha observado que la administración de celecoxib en ratones con tumores inducidos por azoximetano disminuye la incidencia y la multiplicidad tumoral⁴⁸. Es interesante señalar que este efecto ocurre tanto si el inhibidor se administra antes y después de la administración del carcinógeno (fases de iniciación/ postiniciación) como si éste se suministra exclusivamente en la fase de promoción/progresión⁴⁸, lo cual indica una utilidad potencial de estos fármacos tanto en la prevención como en el tratamiento de estas neoplasias.

Uno de los aspectos más importantes en relación con el uso de los inhibidores selectivos de la COX-2 es su potencial implicación en la prevención del CCR. Este hecho se vería favorecido por su perfil de seguridad, posiblemente más favorable que el de los AINE no selectivos. En este sentido, recientemente se han publicado los resultados de 3 estudios multicéntricos controlados y aleatorizados dirigidos a evaluar la utilidad de celecoxib^{49,50} o rofecoxib⁵¹ en la prevención de la recurrencia de adenomas colorrectales tras su resección endoscópica (profilaxis terciaria). En todos ellos ha sido posible demostrar que los coxibs disminuyen la probabilidad de presentar nuevos adenomas y adenomas avanzados⁴⁹⁻⁵¹ (tabla III), en consonancia con lo observado en estudios previos en los que se utilizaba aspirina u otros AINE.

El punto débil de estos relevantes estudios viene determinado por los efectos cardiovasculares secundarios asociados con los inhibidores selectivos de la COX-2, lo que limita inexorablemente su uso, en especial en indicaciones preventivas. Así, mientras todos los estudios confirman una disminución de la toxicidad gastrointestinal, hay un incremento significativo del riesgo de presentar fenómenos tromboembólicos cardíacos y cerebrales, que parece

depender de la dosis administrada y la duración del tratamiento, así como de la predisposición individual a tener estas alteraciones^{52,53}.

BIBLIOGRAFÍA

- Gupta RA, DuBois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nature Rev Cancer*. 2001;1:11-21.
- García-Rodríguez LA, Huerta-Álvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001;12:88-93.
- Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med*. 1991;325:1593-6.
- Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med*. 1995;333:609-14.
- Stürmer T, Glynn RJ, Min Lee I, Manson JE, Burin JE, Hennekens CH. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physicians Health Study. *Ann Intern Med*. 1998;128:713-20.
- Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:883-90.
- Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Curhan GC, Fuchs CS. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2005;294:914-23.
- Peleg II, Lubin MF, Cotsonis GA, Clark WS, Wilcox CM. Long-term use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and other chemopreventors and risk of subsequent colorectal neoplasia. *Dig Dis Sci*. 1996;41:1319-26.
- Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med*. 1994;121:241-6.
- Logan RF, Little J, Hawtin PG, Hardcastle JD. Effect of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs on colorectal adenomas: case-control study of subjects participating in the Nottingham faecal occult blood screening programme. *BMJ*. 1993;307:285-9.

11. Martínez ME, McPherson RS, Levin B, Annegers JF. Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal adenomatous polyps among endoscoped individuals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995;4:703-7.
12. Sandler RS, Galanko JC, Murray SC, Helm JF, Woosley JT. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory agents and risk for colorectal adenomas. *Gastroenterology.* 1998;114:441-7.
13. Greenberg ER, Baron JA, Freeman DH Jr, Mandel JS, Haile R. Reduced risk of large-bowel adenomas among aspirin users. The Polyp Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:912-6.
14. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2003;348:891-9.
15. Famaey JP. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: and overview. *Inflamm Res.* 1997;46:437-46.
16. Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Cancer Inst.* 1992;89:7384-8.
17. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van de Putte LBA, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J.* 1998;12:1063-73.
18. Sheng H, Shao J, Morrow JD, Beauchamp RD, DuBois RN. Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells. *Cancer Res.* 1998;58:362-6.
19. Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mechanisms underlying nonsteroidal antiinflammatory drug-mediated apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:681-6.
20. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell.* 1998;93:705-16.
21. Yamamoto Y, Yin MJ, Lin KM, Gaynor RB. Sulindac inhibits activation of the NF-kappaB pathway. *Biol Chem.* 1999;274:27307-14.
22. He TC, Chan TA, Vogelstein B, Kinzler KW. PPARdelta is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell.* 1999;99:335-45.
23. Zhang L, Yu J, Park BH, Kinzler KW, Vogelstein B. Role of BAX in the apoptotic response to anticancer agents. *Science.* 2000;290:989-92.
24. Leahy KM, Ormberg RL, Wang Y, Zweifel BS, Koki AT, Masferrer JL. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells in vivo. *Cancer Res.* 2002;62:625-31.
25. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, Zweifel BS, Settle SL, Woerner BM, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res.* 2000;60:1306-11.
26. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology.* 1994;107:1183-8.
27. Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, Hashiramoto A, Mukai S, Asai K, Kimura S, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer. *Cancer Res.* 1995;55:3785-9.
28. Kargman SL, O'Neill GP, Vickers PJ, Evans JF, Mancini JA, Jothy S. Expression of prostaglandin G/H synthase-1 and -2 protein in human colon cancer. *Cancer Res.* 1995;55:2556-9.
29. Williams CS, Luongo C, Radhika A, Zhang T, Lamps LW, Nanney LB, et al. Elevated cyclooxygenase-2 levels in Min mouse adenomas. *Gastroenterology.* 1996;111:1134-40.
30. DuBois RN, Radhika A, Reddy BS, Entingh AJ. Increased cyclooxygenase-2 levels in carcinogen-induced rat colonic tumors. *Gastroenterology.* 1996;110:1259-62.
31. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, et al. Suppression of intestinal polyposis in Apc delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2. *Cell.* 1996;87:803-9.
32. Oshima M, Murai N, Kargman S, Arguello M, Luk P, Kwong E, et al. Chemoprevention of intestinal polyposis in the Apcdelta716 mouse by rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res.* 2001;61:1733-40.
33. Kawamori T, Rao CV, Seibert K, Reddy BS. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 1998;58:409-12.
34. Castells A, Rustgi AK. Tumor growth, invasion and metastasis. En: Rustgi AK, Crawford JM, editors. *Gastrointestinal cancers.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 69-80.
35. Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell.* 1995;83:493-501.
36. Tomozawa S, Tsuno NH, Sunami E, Hatano K, Kitayama J, Osada T, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression correlates with tumour recurrence, especially haematogenous metastasis, of colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2000;83:324-8.
37. Sheehan KM, Sheahan K, O'Donoghue DP, MacSweeney F, Conroy RM, Fitzgerald DJ, et al. The relationship between cyclooxygenase-2 expression and colorectal cancer. *JAMA.* 1999;282:1254-7.
38. Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellví-Bel S, Alenda C, Llor X, et al, por el Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA.* 2005;293:1986-94.
39. Castells A, Payá A, Alenda C, Rodríguez-Moranta F, Agrelo R, Andreu M, et al, por el Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Cyclooxygenase 2 expression in colorectal cancer with DNA mismatch repair deficiency. *Clin Cancer Res.* 2006;12:1686-92.
40. Castells A, Marzo M, Bellas B, Amador FJ, Lanás A, Mascort JJ, et al. Guía de práctica clínica en prevención del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:573-634.
41. Rigau J, Piqué JM, Rubio E, Planas R, Tarrech JM, Bordas JM. Effects of long-term Sulindac therapy on colonic polyposis. *Ann Intern Med.* 1991;115:952-4.
42. Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Pariente A, Bories C, et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology.* 1991;101:635-9.
43. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hyland LM, Celano P, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 1993;328:1313-6.
44. Nugent KP, Farmer KC, Spigelman AD, Williams CB, Phillips RK. Randomized controlled trial of the effect of sulindac on duodenal and rectal polyposis and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* 1993;80:1618-9.
45. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 2000;342:1946-52.
46. Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, Hawk E, Gordon GB, Saunders BP, et al. A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2002;50:857-60.
47. Cruz-Correa M, Hyland LM, Romans KE, Booker SV, Giardiello FM. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology.* 2002;122:641-5.
48. Reddy BS, Hirose Y, Lubet R, Steele V, Kelloff G, Paulson S, et al. Chemoprevention of colon cancer by specific cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, administered during different stages of carcinogenesis. *Cancer Res.* 2000;60:293-7.
49. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Racz I, Dite P, Hajer J, et al; Pre-SAP Trial Investigators. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med.* 2006;355:885-95.
50. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Solomon SD, Kim K, et al; APC Study Investigators. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2006;355:873-84.
51. Bresalier RS, Sandler RS, Bolognese J, Quan H, Oxenius B, Joseph R, et al. A randomized trial of rofecoxib to prevent colorectal adenomas: the Approve trial. *Gastroenterology.* 2005;128:A-35.
52. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al; Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005;352:1071-80.
53. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al; Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVE) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005;352:1092-102.