

# Implicación de ciclooxigenasa 2 en el cáncer: utilidad de los coxib

A. Castells, F. Rodríguez-Moranta y A. Soriano

*Servicio de Gastroenterología. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Barcelona. España.*

## Introducción

Habitualmente, el desarrollo de nuevos tratamientos oncológicos acontece tras la identificación de dianas terapéuticas implicadas en la patogenia de un determinado tumor a partir de la investigación básica y/o experimental. 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 poblacionales 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 a 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 papel 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 coxib, con lo cual no tan sólo se ha confirmado la participación de la COX-2 en estos procesos carcinogénicos, sino que se dispone de un nuevo grupo farmacológico para la prevención y/o tratamiento de determinadas neoplasias<sup>1</sup>.

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 tratamiento de determinados tumores malignos. La mayor parte de la información hace referencia a

neoplasias digestivas, especialmente al cáncer colorrectal (CCR). Ello se debe a que este tumor presenta unas características que hacen que sea un modelo idóneo para el desarrollo y la evaluación de las nuevas estrategias terapéuticas y preventivas. En primer lugar, el CCR representa una de las neoplasias más frecuentes en los países occidentales, siendo la segunda causa de muerte por cáncer<sup>2</sup>. Por otro lado, más del 90% de estos tumores se originan a partir de una lesión premaligna, el pólipo adenomatoso o adenoma, lo que favorece el estudio de los mecanismos moleculares implicados en el proceso oncogénico. En este sentido, en los últimos años ha sido posible caracterizar las alteraciones génicas que acontecen a lo largo de la secuencia adenoma-carcinoma. En este modelo secuencial, el desarrollo del CCR refleja la activación de determinados oncogenes (*KRAS*) y la inhibición de diversos genes supresores (*APC*, *SMAD4*, *TP53*)<sup>3</sup>. La acumulación de mutaciones en estos genes, independientemente del orden en que se adquieren, es la responsable de la iniciación y progresión tumoral<sup>4</sup>. Por último, en la actualidad se dispone de diferentes modelos experimentales de CCR que facilitan enormemente la investigación preclínica de nuevos fármacos.

## Evidencias epidemiológicas

La mayor parte de estudios epidemiológicos publicados hasta la actualidad demuestran que el uso de aspirina u otros AINE se asocia a una reducción del riesgo de desarrollar CCR<sup>5</sup>. Las evidencias se basan en estudios de casos y controles, y de cohortes. De los 15 estudios observacionales publicados hasta la actualidad, en 9 se observa una disminución del riesgo de presentar esta neoplasia<sup>6-14</sup>. Además, en 5 de los 6 estudios de cohortes también se observa una reducción del 30-40% en la incidencia de CCR<sup>15-19</sup>. En uno de ellos, el consumo regular de aspirina a dosis bajas redujo la mortalidad por CCR<sup>20</sup>, mientras que en otro el beneficio era únicamente relevante cuando éste se mantenía durante un período superior a 10 años<sup>18</sup>. Por el contrario, el único ensayo clínico aleatorizado publicado hasta la ac-

Correspondencia: Dr. A. Castells.  
Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic.  
Villarroyel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: acastell@medicina.ub.es

Manuscrito recibido el 4-4-2003 y aceptado el 8-4-2003.

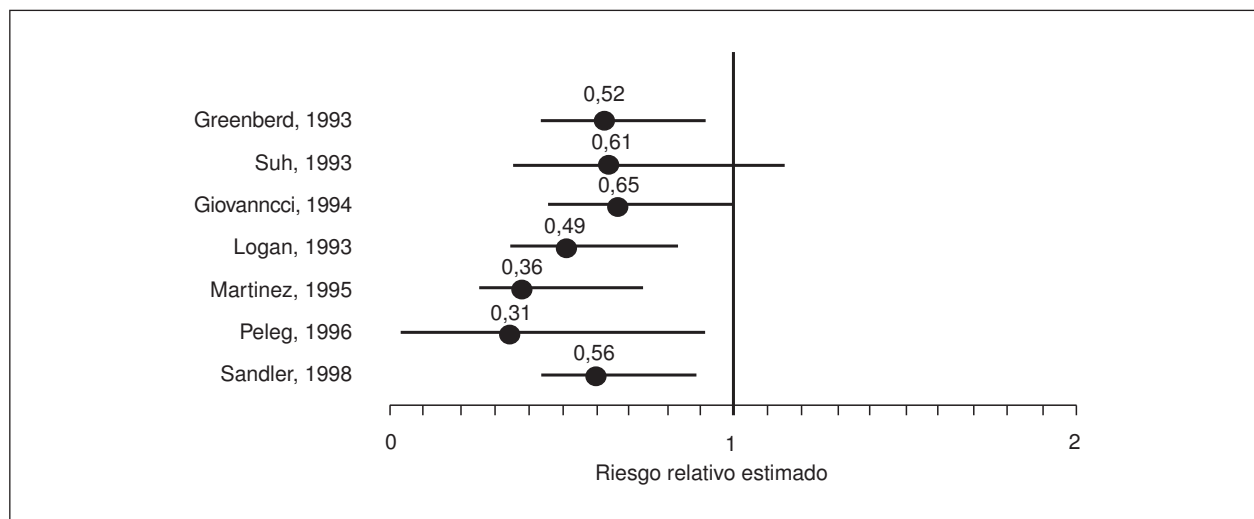


Figura 1. Estudios referentes a la relación entre el consumo de antiinflamatorios no esteroideos y la incidencia de adenomas colorrectales.

tualidad no ha confirmado estos resultados<sup>21</sup>. En él, la administración de una dosis de 325 mg en días alternos no comportó ningún beneficio con relación al riesgo de presentar CCR. Sin embargo, es importante señalar que este estudio se interrumpió a los 4 años de seguimiento dado que existían diferencias a favor de la aspirina en la prevención del infarto, principal objetivo del estudio. Esta finalización precoz puede 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.

El efecto de los AINE también se ha evaluado en pacientes con adenoma colorrectal esporádico. 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 AINE<sup>8,11,16,22-25</sup> (fig. 1).

### Mecanismos de acción de los antiinflamatorios no esteroideos

La ciclooxigenasa es la enzima responsable del metabolismo del ácido araquidónico y su conversión a prostaglandina H<sub>2</sub>, precursor de los prostanoides (PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>). Recientemente, se han descrito dos isoformas de la ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2, con una homología del 60% y una afinidad y capacidad para convertir el ácido araquidónico a PGH<sub>2</sub> de rango similar<sup>26,27</sup>. Las características diferenciales de ambas isoformas se resumen en la tabla 1. Entre ellas, destacan los mecanismos de regulación y el patrón de expresión. La isoforma

**TABLA 1. Características diferenciales de las dos 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 a 4 veces	10 a 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

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 plaquetas<sup>28</sup>. 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 la COX-1 como la COX-2, mientras que los coxib (hasta la actualidad

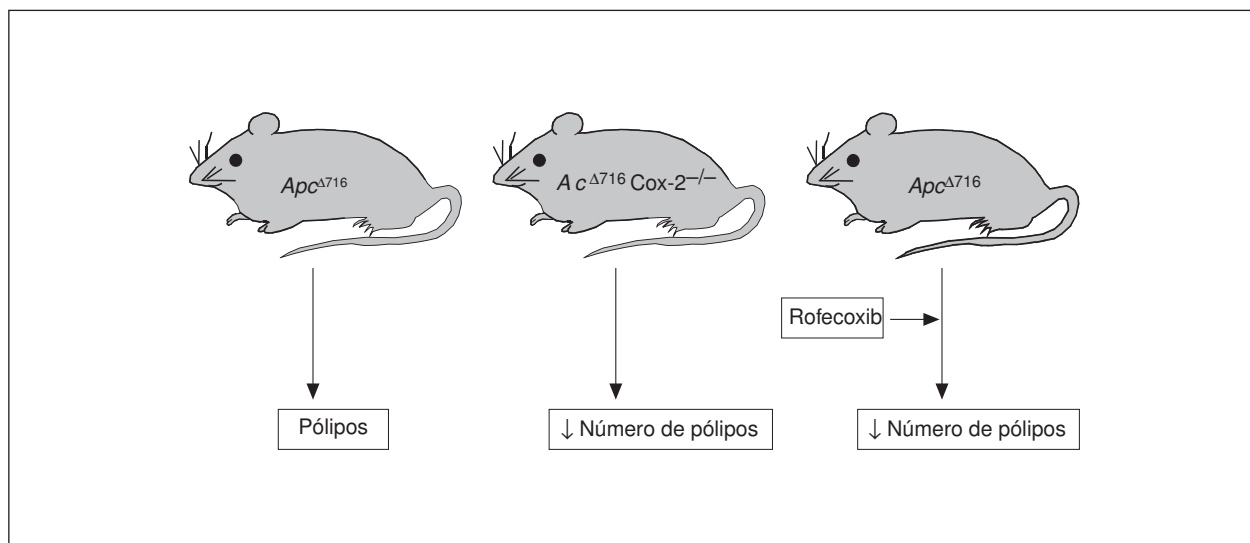


Figura 2. Implicación de ciclooxigenasa 2 en el modelo experimental de poliposis colorrectal  $Apc^{\Delta 16}$ .

se han comercializado dos de ellos, celecoxib y rofecoxib) inhiben selectivamente la isoforma COX-2. Todos estos fármacos inducen apoptosis mediante diversos mecanismos, algunos de ellos dependientes y otros independientes de la ciclooxigenasa. La inhibición de la COX-2 comporta un aumento de ácido araquidónico que, a su vez, estimula la conversión de esfingomielina a ceramida, un mediador de la apoptosis<sup>29</sup>. La inhibición de la COX-2 también puede inducir apoptosis a través de la alteración de la producción de prostaglandinas y de la disminución de factores angiogénicos<sup>30,31</sup>. Entre los mecanismos no dependientes de la ciclooxigenasa destacan la inhibición de la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B<sup>32</sup>, la interferencia de la unión del receptor hormonal nuclear PPAR $\gamma$ <sup>33</sup> y la disminución de la expresión del gen antiapoptótico  $BCL-X_L$ <sup>34</sup>.

Diversos estudios experimentales demuestran 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<sup>35,36</sup>.

### Implicación de ciclooxigenasa 2 en el cáncer colorrectal

Mediante estudios de expresión génica, tanto en el ARN como en la proteína, se ha demostrado que existe sobreexpresión de COX-2 en más del 85% de muestras de CCR humano, así como en aproximadamente el 50% de los adenomas colorrectales<sup>37-39</sup>. De manera similar, también se ha observado una sobreexpresión de esta isoenzima en adenomas

desarrollados en modelos experimentales de poliposis adenomatosa (ratones  $Apc^{\Delta 716}$ )<sup>40</sup> o de carcinoma de colon inducido por carcinógenos químicos<sup>41</sup>. 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 las neoplasias colorrectales<sup>42-44</sup> (fig. 2).

En la actualidad, existe una cierta controversia en relación con el origen celular de la sobreexpresión de COX-2 en el seno del tumor. Diversos grupos sugieren que esta isoforma se expresa fundamentalmente en las células epiteliales<sup>38,40,45</sup>. Sin embargo, otros grupos han documentado expresión de COX-2 en células estromales, ya sean células endoteliales, macrófagos o fibroblastos<sup>36,46,47</sup>. Esta aparente contradicción podría deberse al hecho de que existe más de un tipo celular que sobreexpresa esta isoenzima, como sugieren algunos estudios inmunohistoquímicos<sup>36</sup>.

La sobreexpresión de COX-2, tanto en las células epiteliales como en las de la estroma adyacente, justifica que las prostaglandinas derivadas puedan ejercer su efecto favorecedor del desarrollo tumoral en ambas<sup>48</sup>. 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 migratoria<sup>49</sup>. Paralelamente, la sobreexpresión de COX-2 en la estroma 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 endoteliales<sup>31</sup>.

La implicación de COX-2 en el CCR también se ha demostrado en estudios clínicos. En este sentido,

**TABLA 2. Ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la utilidad de los antiinflamatorios no esteroideos en la poliposis adenomatosa familiar**

Autores	Número de pacientes	Fármaco y dosis	Duración del tratamiento	Efecto obtenido
Labayle et al <sup>56</sup>	9	Sulindaco, 300 mg/día	4 meses	↓ número pólipos ( $p < 0,01$ )
Giardello et al <sup>57</sup>	22	Sulindaco, 300 mg/día	9 meses	↓ número pólipos (56%) ( $p = 0,01$ )
Nugent et al <sup>58</sup>	14	Sulindaco, 400 mg/día	6 meses	↓ número pólipos ( $p = 0,01$ )
Steinbach et al <sup>59</sup>	75	Celecoxib, 800 mg/día	6 meses	↓ número pólipos ( $p = 0,003$ )

existe una correlación entre la sobreexpresión de esta enzima en el tumor y el estadio de la lesión, su tamaño y la presencia de metástasis ganglionares<sup>50</sup>. 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 supervivencia<sup>51</sup>.

### Implicación de la ciclooxigenasa 2 en otras neoplasias

Las evidencias epidemiológicas descritas anteriormente referentes al efecto protector del consumo de AINE en el CCR también se han observado en relación con otras neoplasias. En este sentido, un reciente metaanálisis demuestra una correlación negativa entre el uso de aspirina u otros AINE y el desarrollo de cáncer de esófago, ya sea escamoso o adenocarcinoma<sup>52</sup>. Por último, también existen evidencias que sugieren una asociación parecida en los tumores originados en el estómago, el páncreas y la vesícula biliar<sup>53</sup>.

De manera similar a lo descrito en el CCR, diversas neoplasias, entre las que se encuentran las de piel, pulmón, mama, próstata, vejiga y páncreas, presentan sobreexpresión de COX-2<sup>1</sup>. Es importante señalar, no obstante, que esta información no necesariamente significa que la utilización de inhibidores COX-2 pueda ser útil en el tratamiento o prevención de estos tumores. En este sentido, es bien conocido que la COX-2 es un gen de respuesta temprana inducida por múltiples estímulos, por lo que existe la posibilidad de que la sobreexpresión de COX-2 sea una consecuencia y no un factor causal en el proceso de carcinogénesis específico.

### Utilidad clínica de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2

De acuerdo con las evidencias epidemiológicas, experimentales y clínicas mencionadas en los apartados anteriores, los coxib pueden tener una gran utilidad, tanto en la prevención como en el tratamiento de múltiples neoplasias. Este potencial clínico se ve reforzado por el bajo índice de efectos indeseables como consecuencia de su efecto selectivo sobre la isoforma inducible. En este sentido, la

preservación de la actividad de la COX-1 que se consigue con estos fármacos permite reducir muy notablemente los efectos secundarios de los AINE no selectivos atribuibles a la disminución de las prostaglandinas gástricas o renales. Cabe destacar que algunas de las indicaciones de los coxib que se comentan a continuación están perfectamente establecidas en la actualidad, mientras otras se hallan aún en fase de evaluación.

### Poliposis adenomatosa familiar

La poliposis adenomatosa familiar 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 desarrollarán CCR antes de los 40 años de edad<sup>2,3,54</sup>. Recientemente, ha sido posible identificar mediante estudios de ligamiento el gen responsable de la poliposis adenomatosa familiar, (*APC; adenomatous polyposis coli*), localizado en el brazo largo del cromosoma 5. Así, los individuos afectados de esta enfermedad presentan mutaciones germinales en este gen, existiendo una correlación genotipo-fenotipo, de tal manera que la localización de dicha mutación determina el espectro clínico de la enfermedad<sup>3</sup>. La mayoría de los pacientes presentan lesiones gastroduodenales asociadas, ya sea hiperplasia glandular fúndica o adenomas duodenales. Por otra parte, es frecuente observar hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, alteraciones óseas y dentales, y tumores desmoides (síndrome de Gardner)<sup>54</sup>.

El tratamiento de la poliposis adenomatosa familiar 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 sulindaco<sup>55-58</sup> y, más recientemente, celecoxib<sup>59</sup> (tabla 2). Este efecto beneficioso no se halla limitado a las lesiones colorrectales, sino que se ha observa-

do un resultado similar en relación con los adenomas duodenales<sup>60</sup>. En estos estudios se ha conseguido una disminución significativa del número y tamaño de los pólipos, aunque la interrupción del tratamiento provoca la reaparición de las lesiones. Además, existen diversas evidencias que sugieren que la administración de AINE, a pesar de promover la regresión de los pólipos, no comporta la desaparición absoluta del riesgo de desarrollar CCR en estos pacientes<sup>61</sup>, por lo que en la actualidad únicamente está aceptada su utilización como terapia adyuvante en pacientes con pólipos en el remanente rectal y nunca como alternativa a la cirugía.

### Cáncer colorrectal esporádico

Los resultados obtenidos en la poliposis adenomatosa familiar, tanto en modelos experimentales como en ensayos clínicos en humanos, han sugerido la posible utilidad de los inhibidores selectivos de la COX-2 en la prevención y/o el tratamiento del CCR esporádico.

Experimentalmente, se ha observado que la administración de celecoxib en ratones con tumores inducidos por azoximetano disminuye la incidencia y la multiplicidad tumoral<sup>62</sup>. Es interesante señalar que este efecto ocurre tanto si el inhibidor se utiliza antes y después de la administración del carcinógeno (fases de iniciación/postiniciación) como si éste se suministra exclusivamente en la fase de promoción/progresión<sup>62</sup>, lo que sugiere la potencial utilidad de estos fármacos, tanto en la prevención como en el tratamiento de estas neoplasias.

Por lo que respecta a la prevención, se están llevando a cabo dos estudios multicéntricos controlados y aleatorizados dirigidos a evaluar la utilidad de los coxib en la disminución de la recurrencia de adenomas colorrectales tras su resección endoscópica (profilaxis terciaria). En la actualidad, ambos estudios han finalizado la selección de pacientes, por lo que será posible disponer de resultados en los próximos dos años. La demostración de un efecto beneficioso en la prevención de la recurrencia de adenomas colorrectales constituiría la base racional para evaluar la eventual utilidad de estos fármacos en la prevención primaria del CCR, ya sea en la población general o en grupos con un elevado riesgo de presentar esta neoplasia.

Por lo que respecta al uso terapéutico de los coxib, existen estudios preclínicos y en fase 2 que han evaluado la utilidad de estos fármacos en combinación con citostáticos en el tratamiento del CCR. En estos estudios se ha observado que celecoxib potencia el efecto antitumoral de 5-fluorouracilo e irinotecán<sup>63</sup>, dos quimioterápicos comúnmente utilizados en el tratamiento adyuvante o de enfermedad metastásica, respectivamente. Estos esperanzadores resultados están siendo evaluados en la actualidad en diversos ensayos clínicos en fases 2 y 3.

### Esófago de Barrett y cáncer de esófago

La asociación inversa entre el consumo de AINE y la incidencia de cáncer de esófago<sup>52</sup>, junto con evidencias de la sobreexpresión de la COX-2 en estos tumores<sup>64</sup> y en el esófago de Barrett<sup>65</sup>, una lesión preneoplásica que precede al desarrollo del adenocarcinoma esofágico, ha proporcionado la base racional para la evaluación del uso de coxib en la prevención de esta neoplasia.

Estudios *in vitro* y en animales de experimentación han demostrado que la inhibición de la COX-2 disminuye la proliferación celular y aumenta la apoptosis en el esófago de Barrett<sup>65-67</sup>, lo que sugiere su potencial utilidad en la prevención del cáncer esofágico.

### Bibliografía

- Gupta RA, DuBois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nature Rev Cancer* 2001;1:11-21.
- Castells A, Piqué JM. Tumores intestinales. En: Ferreras V, Rozman C, editores. *Medicina interna*. 14.ª ed. Madrid: Harcourt, 2000; p. 261-72.
- Castells A, Harada H, Rustgi AK. Colorectal cancer. En: Brenner S, Miller JH, editores. *Encyclopedia of genetics*. London: Academic Press, 2001; p. 422-3.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
- 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.
- Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res* 1988;48:4399-404.
- Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Stolley PD, Shapiro S. A hypothesis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce the incidence of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:355-8.
- Suh O, Mettlin C, Petrelli NJ. Aspirin use, cancer, and polyps of the large bowel. *Cancer* 1993;72:1171-7.
- Peleg II, Maibach HT, Brown SH, Wilcox CM. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of subsequent colorectal cancer. *Arch Intern Med* 1994;154:394-9.
- Muscat JE, Stellman SD, Wynder EL. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and colorectal cancer. *Cancer* 1994;74:1847-54.
- 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.
- Reeves MJ, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Storer BE, Remington PL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and protection against colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:955-60.
- La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Conti E, Montella M, Giacosa A, et al. Aspirin and colorectal cancer. *Br J Cancer* 1997;76:675-7.
- Friedman GD, Coates AO, Potter JD, Slattery ML. Drugs and colon cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1998;7:99-106.
- Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* 1993; 53:1322-7.



16. 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.
17. Schreinemachers DM, Everson RB. Aspirin use and lung, colon and breast cancer incidence in a prospective study. *Epidemiology* 1994;5:138-46.
18. 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.
19. Smalley W, Ray WA, Daugherty J, Griffin MR. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of colorectal cancer. *Arch Intern Med* 1999;159:161-6.
20. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991;325:1593-6.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Famaey JP. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: and overview. *Inflamm Res* 1997;46:437-46.
27. Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Cancer Inst* 1992;89:7384-8.
28. 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.
29. 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.
30. Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mechanisms underlying nonsteroidal antiinflammatory drug-mediated apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:681-6.
31. Tsujii M, Kawano S, Tsujii S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;93:705-16.
32. Yamamoto Y, Yin MJ, Lin KM, Gaynor RB. Sulindac inhibits activation of the NF-kappaB pathway. *Biol Chem* 1999;274:27307-14.
33. He TC, Chan TA, Vogelstein B, Kinzler KW. PPARdelta is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell* 1999;99:335-45.
34. 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.
35. Leahy KM, Ornberg 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.
36. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, Zweifel BS, Settle SL, Wornner BM, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* 2000;60:1306-11.
37. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrerbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;107:1183-8.
38. Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, Hashiramoto A, Mukai S, Asai K, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1995;55:3785-9.
39. 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.
40. 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.
41. DuBois RN, Radhika A, Reddy BS, Entingh AJ. Increased cyclooxygenase-2 levels in carcinogen-induced rat colonic tumors. *Gastroenterology* 1996;110:1259-62.
42. 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 (COX-2). *Cell* 1996;87:803-9.
43. Oshima M, Murai N, Kargman S, Arguello M, Luk P, Kwong E, et al. Chemoprevention of intestinal polyposis in the Apc-delta716 mouse by rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2001;61:1733-40.
44. 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.
45. Kutchera W, Jones DA, Matsunami N, Groden J, McIntyre TM, Zimmerman GA, et al. Prostaglandin H synthase 2 is expressed abnormally in human colon cancer: evidence for a transcriptional effect. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:4816-20.
46. Chapple KS, Cartwright EJ, Hawcroft G, Tisbury A, Bonifer C, Scott N, et al. Localization of cyclooxygenase-2 in human sporadic colorectal adenomas. *Am J Pathol* 2000;156:545-53.
47. Bamba H, Ota S, Kato A, Adachi A, Itoyama S, Matsuzaki F. High expression of cyclooxygenase-2 in macrophages of human colonic adenoma. *Int J Cancer* 1999;83:470-5.
48. 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.
49. Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995;83:493-501.
50. 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.
51. 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.
52. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;124:47-56.
53. Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, Strom BL, Zauber AG, Stolley PD, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of digestive cancers at sites other than the large bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:119-23.
54. Castells A, Bessa X. Pólipos y poliposis intestinal. En: Ponce J, editor. *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas*. Barcelona: Doyma, 2000; p. 247-56.
55. 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.
56. Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Pariente A, Borries C, et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991;101:635-9.
57. 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.
58. 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 pa-

- tients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1993;80:1618-9.
59. 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.
  60. 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.
  61. Cruz-Correa M, Hylind 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.
  62. 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.
  63. Trifan OC, Durham WF, Salazar VS, Horton J, Levine BD, Zweifel BS, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib enhances antitumor efficacy and reduces diarrhea side effect of CPT-11. *Cancer Res* 2002;62:5778-84.
  64. Biskens CJ, Van Rees BP, Sivula A, Reitsma JB, Haglund C, Bosma PJ, et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase 2 expression in patients with adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2002;122:1800-7.
  65. Kaur BS, Khamnehi N, Iravani M, Namburu SS, Lin O, Triadafilopoulos G. Rofecoxib inhibits cyclooxygenase 2 expression and activity and reduces cell proliferation in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002;123:60-7.
  66. Buttar NS, Wang KK, Leontovich O, Westcott JY, Pacifico RJ, Anderson MA, et al. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002;122:1101-12.
  67. Buttar NS, Wang KK, Anderson MA, Dierkhising RA, Pacifico RJ, Krishnadath KK, et al. The effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition in Barrett's esophagus epithelium: an in vitro study. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:422-9.