

El papel de los AINES y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa II en el tratamiento y quimioprevención del cancer

The role of the NSAIDs and the selective Cyclooxygenase II inhibitors in the treatment and chemo - prevention of cancer

ANGELA ZAMBRANO BOGOTÁ, D.C.

Resumen

Objetivo: Este artículo tiene como fin realizar una revisión de la literatura sobre el papel de los inhibidores de la ciclooxigenasa-2, COX- 2 en el tratamiento y prevención del cáncer.

Fuente de datos: Se hizo una búsqueda en la base de artículos Medline, que incluyó los tópicos relacionados con el uso de anti-inflamatorios no esteroideos, AINES, específicamente los inhibidores de Cox-2, Coxibs, en el tratamiento y prevención del cáncer.

Resultados: Se obtuvieron 350 estudios de los cuales se escogieron 60, que reunían el mejor nivel de evidencia. Los Coxibs, inhiben la producción de citoquinas y de factores proangiogénicos que permiten el crecimiento y desarrollo de la célula tumoral. Estas sustancias tienen un perfil de seguridad más amplio, comparados con los AINES convencionales, lo que a su vez se traduce en menos efectos secundarios y menos tasas de abandono del tratamiento.

Síntesis: los estudios revisados evidencian que los AINES pueden jugar un papel importante en la prevención y tratamiento del cáncer. Sin embargo, no se ha podido establecer el tiempo preciso en que se deben suministrar y en el caso específico de la prevención, a que edad se iniciaría esta terapia.

Conclusión: la enzima ciclooxigenasa-2 es sobre-expresada por la célula tumoral, de allí su importancia en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas. Por consiguiente, la ciclooxigenasa-2 puede ser considerada un blanco terapéutico en la prevención del cáncer. (*Acta Med Colomb 2003; 28:200-204*)

Palabras clave: quimioprevención, cáncer, COX-1, COX-2, Coxibs, celecoxib.

Abstract

Objective: The aim of this article is to carry out a literature review about the role of the Cyclooxygenase - 2, COX- 2 inhibitors in cancer treatment and prevention.

Data source: A search was carried out in the Medline articles, including topics related to the use of NSAIDs, specifically the Cox-2, Coxibs inhibitors in cancer treatment and prevention.

Results: 350 trials were obtained, of which 60 were selected because those were the ones with the best evidence. Coxibs inhibit the production of cytokines and proangiogenic factors that allow growth and development of the tumour cells. Compared to the conventional NSAIDs, these substances have broader safety profile, this is translated in less secondary effects and less rates of treatment discontinuation.

Synthesis: The trials show evidence that the NSAIDs may play an important role in cancer prevention and treatment. Nevertheless, the exact timing for supplying them has not been established, and, in the specific case of prevention, at what age should the therapy start.

Dra. Angela Zambrano MD, Residente Nivel III del Programa de Hematología-Oncología Clínica, Departamento de Clínicas Médicas. Hospital Militar Central. Universidad Militar Nueva Granada
Correspondencia: Dra. Angela Zambrano Harvey, Transversal 3ª # 49-00. Servicio de Oncología Hospital Militar Central
e-mail: harveyangie@yahoo.com
Recibido: 12/05/03. Aceptada: 17/09/03

Conclusion: There is an over-expression of the enzyme cyclooxygenase-2 by the tumour cell, hence its importance in the development of pre-malignant and malignant cells. Thus, cyclooxygenase-2 may be considered a therapeutic target in cancer prevention. (*Acta Med Colomb* 2003; 28:200-204)

Keywords: chemo-prevention, cancer, COX-1, COX-2, Coxibs, celecoxib.

Introducción

El cáncer continúa siendo un problema de salud pública. El U.S Surveillance Epidemiology and End Results, SEER, ha estimado que en este año se producirán 1334,100 nuevos casos de cáncer y que 556,500 personas morirán a causa de esta entidad en los Estados Unidos (1).

En Colombia de acuerdo con las estadísticas de 1999, el cáncer ocupa el segundo lugar como causa de mortalidad, precedida de las enfermedades cardiovasculares y seguida de la violencia (2). En ese año, el cáncer ocupó el segundo lugar con 26,932 muertes (2,3). El incremento desmesurado de esta enfermedad, tiene un efecto directo en la disminución de la calidad de vida e incremento en los costos sobre el tratamiento. Por lo tanto, la implementación de campañas y estrategias para la prevención y la detección temprana, son consideradas herramientas eficaces.

En cuanto a la prevención, existen moléculas claves en el proceso de carcinogénesis, las que se convierten en blanco para la terapia dirigida. Es así como, la sobre-expresión de la enzima ciclooxigenasa-2, COX-2, en lesiones premalignas y malignas tiene un gran impacto en la prevención. Los AINES en general se usan como sustancias que inhiben la progresión al cáncer. Estos se clasifican según su selectividad para la inhibición de ciclo-oxigenasa 1 ó 2, en inhibidores selectivos ó no de la COX-2. El objetivo de esta revisión es conocer la evidencia que se tiene para el uso de los AINES en la prevención del cáncer

Material y Método

Se hizo una búsqueda en la base de artículos Medline, desde enero de 1991 a enero de 2003, que incluyó los tópicos relacionados con el uso de anti-inflamatorios no esteroideos, AINES, específicamente los inhibidores de Cox-2, Coxibs, en el tratamiento y prevención del cáncer. Se obtuvieron 350 estudios de los cuales se escogieron 60, que reunían niveles de evidencia 1 y 2. Posteriormente se revisaron los artículos y se hizo el resumen que permitió la elaboración de este documento.

Prevención y Agentes de Quimioprevención

La prevención en cáncer, es considerada una herramienta valiosa ya que permite disminuir la morbilidad y por consiguiente la mortalidad por esta enfermedad. En 1960, el Dr. Chopra postuló tres clases de prevención en cáncer: La primaria, se fundamenta en la utilización de medidas que impiden la aparición del cáncer, tal es el caso de las vacunas,

como la del *virus del papiloma humano* 16 contra el cáncer de cérvix, campañas contra el uso del tabaco y las modificaciones en los hábitos alimenticios (4). La prevención secundaria que consiste en la detección temprana; como ejemplos están el *Papanicolaou* y la colonoscopia en el cáncer de cérvix y colon respectivamente. La prevención terciaria, también conocida como quimioprevención se basa en la administración de sustancias para disminuir la progresión hacia estados de cáncer invasivo (5).

Los anti-inflamatorios no esteroideos, AINES, han demostrado ser agentes potentes de quimioprevención (6). Dentro de este grupo de fármacos encontramos la aspirina, que junto a los inhibidores de la ciclooxigenasa 2, *Coxibs*, son los más estudiados.

Estudios de prevención, realizados en los Estados Unidos, han demostrado que el uso de aspirina produce una reducción del 40% al 50% del riesgo para desarrollar cáncer colorrectal (7). Sandler, desarrolló un trabajo con 635 pacientes que tenían antecedentes de cáncer colorrectal pero sin evidencia de enfermedad en el momento del estudio. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 325 mg diarios de aspirina ó placebo. Los resultados mostraron que el riesgo de recurrencia de la enfermedad fue menor en el grupo de la aspirina comparado con el grupo placebo (8). Baron, condujo un estudio en donde se incluyeron 1.121 pacientes con adenomas de colon. Estos pacientes recibieron inicialmente tratamiento quirúrgico y luego se aleatorizaron a recibir aspirina a una dosis de 81 mg ó 325 mg día comparados con placebo. La duración del tratamiento en promedio fue de 33 meses. En los resultados se encontraron neoplasias avanzadas en 12.9%, 7.7% y 10.7% en los grupos de placebo, aspirina a 81 mg y 325 mg día respectivamente (9). Este estudio concluyó que el uso de aspirina por un periodo de pocos años disminuye la recurrencia de cáncer colorrectal. Es contradictorio el hecho que el grupo de 325 mg tuvo un riesgo mayor de recurrencia comparado con el grupo de 81 mg día. Una de las explicaciones a este hecho es que la prostaglandin E2 cumple una función protectora sobre el intestino y que varios prostanoides quizás tienen un efecto anticarcinogénico, por lo que una dosis mayor a 81 mg, es probable que impida esa función protectora de los prostanoides (9, 10). Sin embargo, se necesita un periodo de tratamiento más prolongado, probablemente de 10 a 20 años para lograr disminuir el riesgo de muerte por cáncer colorrectal. Hasta la fecha, el uso de este medicamento en prevención no sustituye la realización del tamizaje para

cáncer colorrectal. Por consiguiente, es necesario realizar estudios en los que se pueda determinar que el uso de la aspirina puede disminuir la frecuencia del tamizaje. Otros AINES como el sulindac y los *Coxibs* han demostrado ser eficaces en la prevención de aparición de nuevas lesiones polipoides en la poliposis adenomatosa familiar, PAF (11, 12). El calcio también tiene un papel de protección contra los adenomas. Otras estrategias se han usado sin obtener efectos positivos en la prevención del cáncer colorrectal. Tal es el caso de los antioxidantes, el uso de fibra y modificaciones en la dieta. Sin embargo, estas medidas no han logrado disminuir en forma significativa la aparición de nuevas lesiones neoplásicas ó preneoplásicas en el colon (13).

Sobreexpresión de la Ciclooxygenasa-2

Los AINES han surgido como un arma muy potente en la prevención y tratamiento del cáncer (13). La COX, es la enzima que permite la degradación del ácido araquidónico a prostaglandinas y eicosanoides. Tres isoformas de la ciclooxigenasa la COX-1, la COX-2 y recientemente la COX-3 han sido identificadas (fig. 1). Los genes que codifican para la COX-1 y la COX-2 se encuentran localizados en los cromosomas 9 y 1 respectivamente (14, 15). La COX - 1 es considerada el guardián del tracto gastrointestinal. Es también expresada en condiciones normales en las plaquetas, estómago, cerebro y endometrio. La COX- 2 se expresa en procesos inflamatorios, en el riñon en condiciones normales y en la célula tumoral (16). Es conocida la participación de las prostaglandinas, PG como la PGE2, PGD2, PGF2 α y PGI2 en la génesis tumoral, debido a que propician el incremento en la proliferación celular, disminuyen la apoptosis, incrementan la capacidad de invasión celular, incrementan la angiogénesis y disminuyen la efectividad del sistema inmune y la expresión de promotores tumorales (13). La PGE2 y PGF2 α pueden estimular la mitogénesis de los fibroblastos en sinergia con el factor de crecimiento epidérmico EGF. La PGE1 y PGE2 estimulan la proliferación de células epi-teliales mamarias en presencia del EGF. El efecto anti-proliferativo quizás contribuye a la supresión del sistema inmune asociada con las PG (15, 16).

La PGE2 inhibe la proliferación de células B, T y la síntesis de citoquinas; además de disminuir la actividad de las células asesinas naturales (17). En el tejido mamario las PGs estimulan la proliferación celular indirectamente a través del incremento en la síntesis de estrógenos (18, 19). Es así como en 1996, Zhao y luego Purohit en 1999, demostraron que la PGE2 incrementa la actividad de la aromatasa (19, 20). De otro lado, la sobre-expresión de la COX-2 conlleva a la expresión de proteínas pro-apoptóticas como la *bcl-2*, de citoquinas como la interleuquina 10, IL-10 y de factores de crecimiento como el endotelial (21). La sobreexpresión de esta enzima se ha observado en múltiples condiciones pre-malignas y malignas como el cáncer y el adenoma colorrectal, el cáncer de seno, estómago, pulmón,

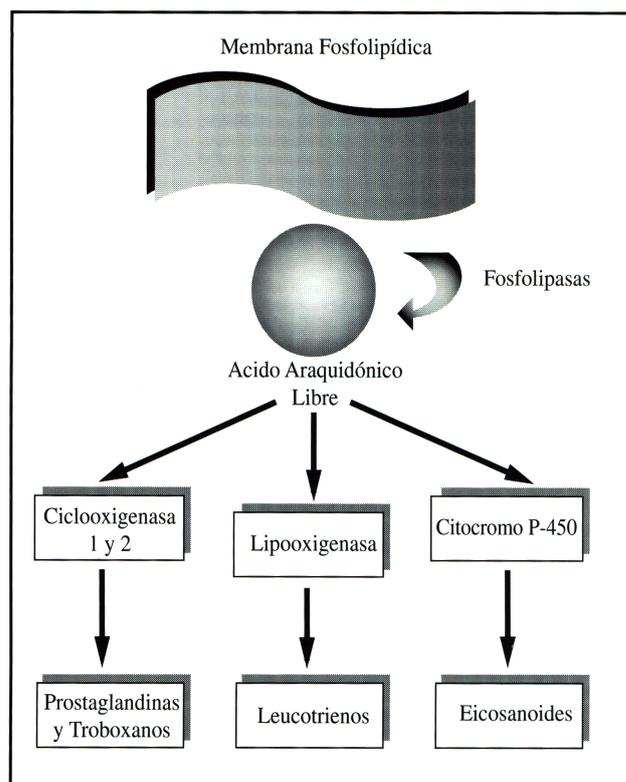


Figura 1. Acido Araquidónico y producción de Prostaglandinas.

páncreas, la displasia y el cáncer cervical uterino, el cáncer de próstata, vejiga, hígado, piel y esófago y el esófago de Barrett entre otros (22, 23,24). De allí que, la inhibición de la sobre-expresión de la COX-2 es considerada un blanco terapéutico.

Inhibidores de la Ciclooxygenasa-2 y su papel en el cáncer

Múltiples estudios aleatorizados han permitido evaluar la efectividad de los AINES, como el sulindac y los *Coxibs* como el celecoxib; en pólipos adenomatosos, causando regresión de los mismos existentes en pacientes con PAF (25, 26).

Uno de los primeros trabajos aleatorizados en PAF, usando AINES, fue el realizado por Giardiello en 1993 (11). En este estudio se comparó una dosis de 150 mg de sulindac dos veces al día con una dosis igual de placebo a un grupo control por nueve meses. El beneficio se vio reflejado en la disminución en el número y tamaño de los pólipos en un 65% y 56% respectivamente. En el año 2000, Steinbach publicó los resultados de un estudio clínico fase III, aleatorizado en tres brazos, doble ciego, placebo controlado en 77 pacientes con PAF (12). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con celecoxib en dos dosis, de 100 mg ó 400 mg dos veces al día por un período de seis meses ó ingresaban a un grupo control recibiendo placebo. Los pacientes que recibieron la dosis de 400 mg dos veces al día tuvieron una disminución del 28% en el

número de los pólipos colorectales comparado con 4,5% en el grupo control. También se mejoró la apariencia endoscópica del colon, recto y duodeno en los pacientes con PAF.

Basados en la evidencia de los efectos benéficos del celecoxib en la disminución en número y tamaño de pólipos en la PAF, este agente fue aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos, FDA, para el tratamiento en la PAF desde 1999 (12). Sin embargo, el uso de estos agentes en la prevención del cáncer de seno es controvertido. Estudios como el realizado por Friedman en 1980, demostró una disminución en la incidencia de cáncer de seno al consumir AINES. (20). De otro lado, Paganini en 1989 y Thun en 1991, no pudieron demostrar una relación entre el uso de aspirina y la disminución del riesgo de cáncer de seno (20). A su vez, Carter en 1983 y Noguchi en 1991, demostraron una disminución en la incidencia de tumores del 54% y 61 % respectivamente (20). Al igual Harris en el 2000, mostró una inhibición del 86%, en la multiplicidad del tumor y una disminución del 68% en la incidencia (27). Luego, en el 2001 Howe y colaboradores realizaron un estudio con ratas en que fueron sometidas a DMBA por cuatro meses para inducción de tumor. Posteriormente se les suministró una dieta que contenía celecoxib por un espacio de 6 meses, evidenciando una disminución del 32% en el volumen tumoral contra 51,8% en el grupo placebo (28). Una explicación que ofrecen los autores para esta discordancia en los resultados fue a consecuencia de la diferencias en la sensibilidad de la técnica utilizada. Es así como la técnica de Western blot es menos sensible que el RT-PCR para determinar el estado de expresión de la COX-2 (29). Otro factor que influye es la activación transcripcional que ocurre en respuesta a factores de crecimiento y oncogenes (30). Esto se ve reflejado al haber pérdida de la función de p53, lo que contribuye a sobreexpresión de COX-2 (29, 30).

Recientemente, Subbaramaiah demostró que la sobreexpresión de COX-2, está en relación estrecha en aquellos casos de cáncer de seno que sobre-expresan HER/*neu* (29). Modelos de cultivos celulares han demostrado que la activación de HER2/*neu* y la transcripción de COX-2 son mediadas por la vía del Ras (29). Este fue uno de los primeros estudios que demostró un claro vínculo entre la sobreexpresión de HER2/*neu* y la sobreexpresión de COX-2. In-vitro, también se ha confirmado que los taxanos pueden inducir sobreexpresión de la COX-2 (31). De allí, que la sobreexpresión de COX-2 puede disminuir la actividad antineoplásica de los taxanos.

Dos efectos tóxicos relevantes de los *Coxibs* son el sangrado gastrointestinal y los eventos trombóticos. Existen 2 *Coxibs*, el rofecoxib y celecoxib, los de amplio uso en el mundo, y que producen comparativamente mejor tolerancia gástrica que los AINES convencionales. AINES como el diclofenaco e ibuprofeno, entre otros, ocasionan altas tasas de mortalidad secundaria a hemorragia digestiva (32).

Estudios realizados en los Estados Unidos demuestran que aproximadamente ocurren 16.000 muertes anuales a consecuencia de hemorragia digestiva por el uso de AINES (33). Este hallazgo motivó en el año de 1999 la realización de estudios sobre la toxicidad en el sistema gastrointestinal y la inducción de eventos trombóticos en pacientes con ingesta crónica de *Coxibs*. El estudio VIGOR incluyó pacientes con artritis reumatoide mayores de 50 años y comparó la toxicidad gastrointestinal secundaria a la ingesta de 50 mg día de rofecoxib con 500 mg de naproxeno dos veces al día administrados en un tiempo promedio de 9 meses. El riesgo relativo de hemorragia gastrointestinal de rofecoxib fue 0,5 respecto a naproxeno. La tasa de complicaciones trombóticas fue muy baja aunque mayor en el grupo de rofecoxib (34).

El estudio CLASS incluyó pacientes mayores de 18 años con artrosis agudizadas ó artritis reumatoide y comparó en tres brazos la toxicidad gastrointestinal de 400 mg de celecoxib dos veces al día con 75 mg de diclofenaco dos veces al día y 800 mg de ibuprofeno tres veces al día (35). A diferencia del VIGOR los pacientes pudieron recibir en forma concomitante antiagregación con aspirina. La asociación de aspirina con celecoxib neutralizó en parte el beneficio obtenido sobre la toxicidad gastroduodenal. Por el contrario en los pacientes que no recibieron aspirina el celecoxib disminuyó en un 65% el riesgo de sangrado gastrointestinal. Estos estudios concluyen que el uso crónico de *Coxibs*, solo mantiene la seguridad de menos efectos gástricos por un período no mayor a 6 meses. Luego de este tiempo es probable que el paciente incremente el riesgo de sangrado gastrointestinal, posiblemente debido a la pérdida de la selectividad en la inhibición de la COX-2. Se ha estimado que las pérdidas sanguíneas gastrointestinales no son mayores a 0,6 cc por mes, lo que no tiene un impacto en los niveles de hemoglobina y hematocrito.

Conclusiones

Los *Coxibs*, son moléculas relativamente seguras en los humanos, y son actualmente estudiados como agentes potentes solas ó en combinación con la terapia convencional para el cáncer. Es claro que el uso de estos agentes tiene un efecto benéfico en cuanto a la disminución hacia la progresión a enfermedad avanzada, ó en la aparición de lesiones en personas de alto riesgo. Sin embargo, aunque estas moléculas ofrecen la ventaja de ser menos tóxicas al sistema gástrico, no es despreciable la inducción de eventos hemorrágicos y trombóticos que pueden ocasionar. Hasta el momento no existen estudios que puedan determinar que el uso de estos agentes en prevención pueda desplazar el tamizaje convencional que se realiza para la detección temprana de cáncer. Al igual tampoco existe consenso sobre el tiempo en que los *Coxibs* deben ser administrados, con el objetivo de prevenir la recurrencia ó la presentación de lesiones en personas con riesgo alto ó promedio para desarrollar cáncer.

Por todo esto, los *Coxibs* se muestran como una herramienta importante en la prevención del cáncer. Sin embargo, es importante la realización de estudios para determinar con claridad el tiempo en que estos agentes deben ser usados como agentes de quimioprevención, y sus efectos a largo plazo.

Referencias

- Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun M. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; **53**: 5-26
- Zambrano A, Camacho LH. Estrategias para la prevención del cancer en Colombia. *Acta Med Colomb* 2002; **27**: 221-34
- DANE Defunciones en Colombia 1999. http://www.dane.gov.co/Informacion/Estadistica/informacion_estadistica.html Consultado: marzo 13,2002.
- Peto Julian. Cancer epidemiology in the last country and the next decade. *Nature* 2001;**411**:390-96
- Engstrom PF, Meyskens Jr FL. Cancer prevention. En: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC Ed. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology* Philadelphia: Lippincott, Williams, y Wilkins, 2000; 3ª edición, Vol 1, pp 183-196.
- Thun MJ, Nanboodiri MM, Heath CW, Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal cancer. *N Engl J Med* 1991 ; **325**:1593-6
- Imperiale TF. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; **348**:879-80
- Sandler RS, Halabi S, Baron JA, 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
- Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; **348**: 891 -9
- Shureiqui I, Lippman SM. Lipoxigenase modulation to reverse carcinogenesis. *Cancer Res* 2001; **61**:6307-12
- Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; **328**: 1313-6
- Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;**342**:1946-52
- Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst* 2002; **94**: 252-66
- Funk CD, Funk LB, Kennedy ME, et al. Human platelet/erythrocyte cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression, and gene chromosomal assignment. *FASEB J* 1991; **5**: 2304-12
- Kosaka T, Miyata A, Ihara H, et al. Characterization of the human gene (PTGS2) encoding prostaglandin-endoperoxide synthase 2. *Eur J Biochem* 1994; **221**: 889-97
- Dang CH T, Norton L, Hudis CA. Potential role of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in cancer prevention and treatment. *Targeted Therapies in Oncology* 2002; **2**: 2-7
- Huang M, Sharma S, Mao JT, et al. Non-small cell lung cancer -derived soluble mediators and prostaglandin E2 enhance peripheral blood lymphocyte IL-10 transcription and protein production. *J Immunol* 1996; **157**: 5512-20
- Bandyopadhyay GK, Imagawa W, Wallace D, et al. Linoleate metabolites enhance the in vitro proliferative response of mouse mammary epithelial cells to epidermal growth factor. *J Biol Chem* 1987; **262**: 2750-6
- Zhao Y, Agarwal VR, Mendelson CR, et al. Estrogen biosynthesis proximal to a breast tumor is stimulated by PGE2 via cyclic AMP, leading to activated of promoter II of the CYP19 (aromatase) gene. *Endocrinology* 1996; **137**: 5739-42
- Howe LR, Subbaramaiah K, Brown AMC, et al. Cyclooxygenase-2: a target for the prevention and treatment of breast cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2001 ; **8**:97-114
- Sheng H, Shao J, Morrow JD, et al. Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells. *Cancer Res* 1998; **58**: 362-6
- Schreinemachers DM, Everson RB. Aspirin use and lung, colon, and breast cancer incidence in a prospective study. *Epidemiology* 1994; **5**: 138-46
- Farrow DC, Vaughan TL, Hansten PD, et al. Use of aspirin and others nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; **7**: 97-102
- Castelao JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *Br J Cancer* 2000; **82**: 1364-9
- Reddy BS, Hirose Y, Lubet R, et al. Chemoprevention of colon cancer by specific cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, administered during different stages of carcinogenesis. *Cancer Res* 2000; **60**: 293-7
- Reddy BS, Rao CV, Seibert K. Evaluation of cyclooxygenase-2 inhibitor for potential chemopreventive properties in colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1996; **56**: 4566-9
- Harris RE, Alshafie GA, Abou-Issa, et al. Chemoprevention of breast cancer in rats by celecoxib, a Cyclooxygenase 2 inhibitor. *Cancer Res* 2000; **60**: 2101-3
- Alshafie GA, Abou-Issa HM, Seibert K, et al. Chemotherapeutic evaluation of celecoxib, a Cyclooxygenase -2 inhibitor, in a rat mammary tumor model. *Oncol Rep* 2000; **7**: 1377-81
- Subbaramaiah K, Norton L, Gerald W & Dannenberg AJ. Increased expression of cyclooxygenase-2 in Her- 2- over expressing human breast cancer cells. *NCI 7th SPORE Investigators Workshop*
- Subbaramaiah K, Altorki N, Chung WJ, Mestre JR, Sampat Dannenberg AJ. Inhibition of cyclooxygenase-2 gene expression by p53. *Journal of Biological Chemistry* 1999; **274**: 10911-15
- Subbaramaiah K, Hart JC, Norton L, et al. Microtubule-interfering agents stimulate the transcription of cyclooxygenase-2. Evidence for involvement of ERK1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase pathways. *J Biol Chem* 2000; **275**: 14838-45
- Fitzgerald GA, Patrono C. Drug Therapy: the coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001 ; **345**: 433-42
- Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 1999; **26** (suppl): 18-24
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1520-8
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; **284**: 1247-56