

REVIEWS

Role of Specific COX-2 Inhibitors in Cancer Prophylaxis and Treatment

Nongnit Teerawatanasuk, BSc.(Pharm), Ph.D.

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubonrajathani University

Abstract

Increasing evidence suggests that upregulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) gene expression is implicated in colorectal carcinogenesis. Large epidemiologic studies as well as clinical studies consistently show that long-term use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) reduces the relative risk of colorectal cancer. The effect of NSAIDs on chemoprevention and tumor regression has also been demonstrated in a range of experimental models in animals. Recently, specific COX-2 inhibitors such as celecoxib, rofecoxib, and valdecoxib have been developed and marketed. These compounds have been shown in several clinical trials to produce fewer gastrointestinal adverse effects than classical COX inhibitors. To date, celecoxib is the first specific COX-2 inhibitor approved by the United States Food and Drug Administration (US FDA) for the prophylaxis and treatment of familial adenomatous polyposis (FAP), a benign colorectal tumor that would eventually progress to malignancy.

Key words: cyclooxygenase, specific COX-2 inhibitors, colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, FAP, celecoxib

บทบาทของ Specific COX-2 inhibitors ในการป้องกันและรักษามะเร็ง

นนนิตย์ ธีระวัฒนสุข คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

บทคัดย่อ

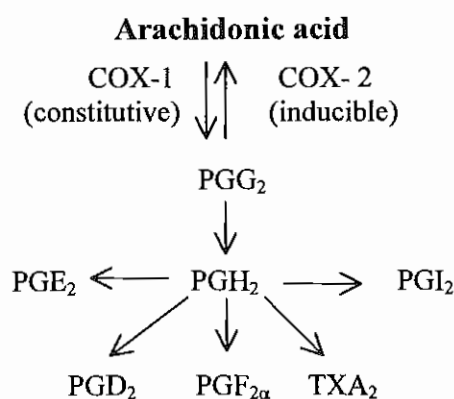
มีหลักฐานเพิ่มมากขึ้นซึ่งชี้ให้เห็นว่าการเพิ่มการแสดงออกของยีน COX-2 เป็นปัจจัยหนึ่งที่น่าไปสู่การเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ การศึกษาทางระบาดวิทยาตลอดจนการศึกษาทางคลินิกจำนวนมากพบว่า การใช้ aspirin และ nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ติดต่อกันเป็นเวลานานจะลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ นอกจากนี้ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ NSAIDs ในการป้องกันและรักษามะเร็งเช่นกัน และเมื่อไม่นานมานี้ได้มีการพัฒนายาใหม่ซึ่งออกฤทธิ์จำเพาะต่อ COX-2 ออกวางจำหน่ายในท้องตลาด ได้แก่ celecoxib, rofecoxib, และ valdecoxib ผลการศึกษาทางคลินิกพบว่ายาเหล่านี้ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารน้อยกว่า NSAIDs รุ่นเก่า ในปัจจุบัน celecoxib เป็น specific COX-2 inhibitor ตัวแรกที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ให้ใช้ป้องกันและรักษา familial adenomatous polyposis (FAP) หรือติ่งเนื้อเมือกในลำไส้ ซึ่งเป็นเนื้องอกชนิดไม่ร้ายซึ่งมักกลายไปเป็นมะเร็งในที่สุด

1. บทนำ

ยาต้านการอักเสบกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายมานานเพื่อบรรเทาการอักเสบ อาการปวด และลดไข้ ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase (COX) หรือ prostaglandin G/H synthases¹ ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เปลี่ยน arachidonic acid ไปเป็น prostaglandin (PG) PGG₂ และ PGH₂ จากนั้น PGG₂ และ PGH₂ จะถูกเปลี่ยนต่อไปเป็น prostanoids ชนิดต่างๆแตกต่างกันไปในเซลล์แต่ละชนิด ได้แก่ PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}, PGI₂, TXA₂ (รูปที่ 1) สารเหล่านี้มีบทบาทเกี่ยวข้องกับสรีรวิทยาการทำงานของเนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ เช่น กล้ามเนื้อเรียบ ไต ระบบทางเดินอาหาร ระบบทางเดินหายใจ ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบประสาท และระบบสืบพันธุ์ เป็นต้น (ตารางที่ 1) และมีบทบาทสำคัญทางพยาธิวิทยาในกระบวนการอักเสบ การเกิดไข้ และการกระตุ้นความรู้สึกเจ็บปวด^{2,3,4}

ปัจจุบันพบว่าเอนไซม์ COX มีอย่างน้อยสอง isoforms คือ COX-1⁵ และ COX-2^{6,7} เอนไซม์สองชนิดนี้มีบทบาทแตกต่างกัน กล่าวคือ COX-1 เป็น constitutive หรือ house keeping enzyme ที่พบในเซลล์เกือบทุกชนิด ทำงานในสภาวะปกติเพื่อรักษาสมดุลการทำงานของเนื้อเยื่อ

และอวัยวะต่างๆ ส่วน COX-2 นั้นเป็น inducible enzyme เซลล์สร้างขึ้นเมื่อถูกกระตุ้นด้วยสารบางอย่าง⁴ เช่น bacterial lipopolysaccharides (LPS), cytokines, tumor promoters, growth factors และ oncogenes การทำงานของ COX-2 ทำให้มีการสร้าง prostanoids บางชนิดในปริมาณมากเกินไป จึงนำไปสู่การเกิดพยาธิสภาพ เช่น การอักเสบ การเกิดไข้ และการกระตุ้นความรู้สึกเจ็บปวด เมื่อไม่นานมานี้มีหลักฐานบ่งชี้ว่า COX-2 อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งและโรคสมองเสื่อม (Alzheimer's disease)^{2,8}



รูปที่ 1 บทบาทของ cyclooxygenase (COX) ใน arachidonic acid metabolism
(PG, prostaglandin; TX, thromboxane)

ตารางที่ 1: บทบาททางสรีรวิทยาของ prostanoids ในมนุษย์³

Prostanoids	Physiologic functions
PGE ₂ , PGF _{2α} , PGI ₂	Relax vascular smooth muscle
PGE ₂ , PGI ₂	Relax brochial smooth muscle
PGF _{2α}	Contract brochial smooth muscle
PGI ₂	Relax uterine smooth muscle
PGE ₂ , PGF _{2α}	Contract uterine smooth muscle
TXA ₂	Promote platelet aggregation
PGI ₂	Inhibit platelet aggregation
PGE ₂ , PGI ₂	Increase renal blood flow
PGE ₂ , PGI ₂	Protect gastric mucosa
PGD ₂	Regulation of the sleep/wake cycle

ตารางที่ 2 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)^{4,9}

1) Classical COX inhibitors⁹ [$IC_{50}(COX-1) < IC_{50}(COX-2)$]

Acetic acid	Oxicam	Pyrazole
Indomethacin	Isoxicam	Phenylbutazone
Acemetacin	Piroxicam	Oxyphenbutazone
Tolmetin	Tenoxicam	
Sulindac		Naphthylalkanone
Diclofenac	Propionic acid	Nabumetone
Zomepirac	Ketoprofen	
	Naproxen	Salicylate
Fenamate	Indoprofen	Aspirin
Meclofenomic acid	Ibuprofen	Diflunisal
Mefenamic acid	Flurbiprofen	Acetamidophenol
Flufenamic acid	Suprofen	Acetaphenetidin
Niflumic acid	Fenbufen	

2) Selective COX-2 inhibitors [$IC_{50}(COX-1) > IC_{50}(COX-2)$]

Meloxicam
Nimesulide
Etodolac
Carprofen

3) Specific COX-2 inhibitors⁵⁷ [$IC_{50}(COX-1) \gg IC_{50}(COX-2)$]

COX-2 inhibitor	50% inhibitory concentration (IC_{50}), μM		$IC_{50}(COX-1)/IC_{50}(COX-2)$
	COX-1	COX-2	
Celecoxib	6.7	0.87	7.6
Rofecoxib	18.8	0.53	35
Valdecoxib	26.1	0.87	30
Etoricoxib	116	1.1	106

ยา NSAIDs ในปัจจุบันมีมากกว่า 30 ชนิด⁹ (ตารางที่ 2) ส่วนใหญ่มีฤทธิ์ไม่จำเพาะ คือสามารถยับยั้งทั้ง COX-1 และ COX-2 มีข้อบ่งใช้หลักคือ ด้านการอักเสบ ลดไข้ แก้ปวด ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยาในกลุ่มนี้คือ ทำให้เกิดแผลเปปติกและเลือดออกในทางเดินอาหาร และเลือดแข็งตัวช้า ต่อมาได้มีการพัฒนายากลุ่ม specific COX-2 inhibitors^{4,10} เช่น celecoxib, rofecoxib

และ valdecoxib เพื่อลดฤทธิ์ข้างเคียงต่างๆ ซึ่งเชื่อว่าการเกิดจากการยับยั้ง COX-1 การศึกษาวิจัยในระยะต่อมาพบว่า COX-2 มีบทบาททางพยาธิวิทยาอื่นๆ ที่สำคัญคือเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ ทำให้ยาในกลุ่มนี้ได้รับความสนใจอย่างกว้างขวางในวงการวิจัยเพื่อศึกษาบทบาทใหม่ของ specific COX-2 inhibitors ในการป้องกันและรักษาโรคมะเร็ง ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

2. บทบาทของ COX-2 ในการเกิดมะเร็ง

2.1 มะเร็งลำไส้ใหญ่

มะเร็งลำไส้ใหญ่ (colorectal cancer) เป็นโรคที่มีอุบัติการณ์สูงและเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญ จากสถิติในปี พ.ศ. 2543 ทั่วโลกมีผู้เสียชีวิตด้วยโรคนี้อย่างน้อย 550,000 คน¹¹ ในประเทศสหรัฐอเมริกา อุตการณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่สูงเป็นอันดับ 4 แต่อัตราการเสียชีวิตสูงเป็นอันดับสองในบรรดามะเร็งทุกชนิด¹² ประมาณร้อยละ 25 ของมะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นชนิดที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม¹³ ซึ่งได้แก่ familial polyposis of the colon, hereditary non-polyposis colon cancer (HNPCC) หรือ Lynch syndrome และ familial adenomatous polyposis (FAP) ส่วนอีกร้อยละ 75 เป็นชนิดที่ไม่ได้ถ่ายทอดทางพันธุกรรม หรือมักเรียกว่า sporadic colon cancer ในปัจจุบันการรักษาหลักสำหรับมะเร็งลำไส้ใหญ่คือการผ่าตัดเอาลำไส้ส่วนที่เป็นมะเร็งออกไป ร่วมกับการให้ยาหลังการผ่าตัด ยาที่นิยมใช้ในการรักษามะเร็งชนิดนี้นานานกว่า 40 ปี และจัดว่าเป็น first-line drug ได้แก่ 5-fluorouracil โดยให้ร่วมกับ leucovorin และยาต้านมะเร็งที่จัดเป็น second- และ third-line drugs เช่น oxaliplatin (third-generation platinum), irinotecan (topo-isomerase I inhibitor) และ raltitrexed (thymidylate synthetase inhibitor) ซึ่งใช้รักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มีความรุนแรงหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย first-line drugs¹⁴

หลักฐานแรกสุดที่บ่งชี้ว่า NSAIDs อาจมีประโยชน์ในการป้องกันการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นรายงานของแพทย์ซึ่งสังเกตพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา indomethacin และ sulindac เพื่อรักษาอาการปวด ทำให้ rectal polyps หายไป¹⁵ ต่อมาการศึกษาทางระบาดวิทยาในผู้ป่วยจำนวนมากพบว่า การรับประทานยาแอสไพริน และ NSAIDs ตัวอื่นๆ ติดต่อกันหลายปีสามารถลดอัตราการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่¹⁶⁻²⁰ แต่หลักฐานที่แสดงให้เห็น

อย่างชัดเจนว่า NSAIDs สามารถลดอัตราการเกิดมะเร็งตั้งแต่ในระยะเริ่มแรกนั้น ได้จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วย FAP ผู้ป่วยเหล่านี้มีความผิดปกติทางพันธุกรรมคือการสูญเสียหน้าที่ของยีน adenomatous polyposis coli (APC) ซึ่งเป็น tumor suppressor gene ผู้ป่วย FAP จะมี polyps ในทางเดินอาหารจำนวนมาก (polypolyps) และในที่สุด polyps จำนวนหนึ่งจะเปลี่ยนไปเป็นมะเร็ง²¹ ผลการศึกษาวิจัยทางคลินิกโดยผู้วิจัยสามกลุ่ม พบว่า sulindac สามารถลดขนาดและจำนวน polyps ในผู้ป่วย FAP ได้ แต่เมื่อหยุดยาจะกลับมาเป็นใหม่อีก²²⁻²⁴ จากข้อมูลนี้ทำให้เชื่อว่า NSAIDs ออกฤทธิ์ยับยั้งการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ตั้งแต่ระยะแรกที่เริ่มเกิด adenomatous polyps

ข้อมูลจากการศึกษาในคนดังกล่าวข้างต้นได้รับการพิสูจน์ยืนยันด้วยผลการศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองที่สำคัญคือ การทดลองในหนูซึ่งยีน APC ถูกทำลาย ($Apc^{\Delta 716}$ truncation deletion) พบว่าถ้าหากมีการทำลายยีน COX-2 ร่วมด้วย ($Apc^{\Delta 716}/Cox-2^{-/-}$) หนูจะมีจำนวน polyps ในลำไส้ น้อยกว่า และขนาดของ polyps เล็กกว่าหนูกลุ่มที่มียีน COX-2 ปกติหรือเสียเพียงหนึ่ง allele ($Apc^{\Delta 716}/COX-2^{+/+}$ หรือ $Apc^{\Delta 716}/Cox-2^{-/+}$)²⁵ และการทดลองปลูกถ่ายเซลล์มะเร็ง Lewis lung carcinoma เข้าไปใน nude mice พบว่าถ้าหนูสูญเสียยีน COX-2 ($Cox-2^{-/-}$) ก่อนมะเร็งที่ปลูกถ่ายจะเติบโตช้ากว่าในหนูที่มียีนนี้ปกติ ($COX-2^{+/+}$)²⁶ ผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่า COX-2 มีบทบาทในการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ นอกจากนี้การศึกษาระบาดวิทยาของ NSAIDs ในการป้องกันและรักษามะเร็งในหนูที่ถูกกระตุ้นให้เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่โดยใช้รูปแบบการทดลองต่างๆ ได้แก่ การทำลายยีน APC²⁷ การกระตุ้นให้หนูเป็นมะเร็งลำไส้โดยใช้สารก่อมะเร็ง azoxymethane^{28,29} และการปลูกเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่เข้าไปที่ผิวหนังของ nude mice^{26,30} พบว่า NSAIDs สามารถลดจำนวน polyps และลดอัตราการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ผลของ NSAIDs ในการป้องกันและรักษา colorectal cancer ในหนู

Model/ NSAID treatment	Outcome	Reference
<i>Apc</i>⁷¹⁶ mouse model		
<i>Rofecoxib</i> [#]	↓ polyp multiplicity	27
Azoxymethane (AOM) treated-rat		
<i>Aspirin</i> *	↓ tumor incidence and multiplicity	28
<i>Celecoxib</i> [#]	↓ tumor incidence and multiplicity	29
Nude mouse xenograft		
<i>Meloxicam</i> **	↓ colon carcinoma cell growth	30
<i>Celecoxib</i> [#]	↓ colon carcinoma cell growth	26

* Classical COX inhibitor, ** selective COX-2 inhibitor, [#] Specific COX-2 inhibitor

การแสดงออกของ COX-2 ในมะเร็งลำไส้ใหญ่

ใส่ใหญ่: การศึกษาการแสดงออกของ COX-2 โดยเทคนิคการย้อมเนื้อเยื่อด้วยแอนติบอดีจำเพาะ (immunohistochemistry) ทำให้ทราบว่าปริมาณโปรตีน COX-2 ในเนื้อเยื่อมะเร็งนั้นมีมากกว่าที่พบในเนื้อเยื่อปกติชนิดเดียวกัน การศึกษาในผู้ป่วย colorectal carcinoma และ colorectal adenoma พบว่า COX-2 มีปริมาณเพิ่มขึ้นในเนื้อเยื่อมะเร็งทั้งสองชนิดกว่าร้อยละ 85 และ 50 ตามลำดับ ในขณะที่ COX-1 ไม่มีการเปลี่ยนแปลง³¹ นอกจากนี้การศึกษาในผู้ป่วย colorectal carcinoma จำนวนมาก พบว่าปริมาณ COX-2 ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคและอัตราการตายของผู้ป่วย³² ข้อมูลที่กล่าวมานี้ล้วนสนับสนุนความเชื่อที่ว่า COX-2 มีบทบาทเกี่ยวข้องกับมะเร็ง อย่างไรก็ตาม อย่างไรก็ดีเซลล์ที่พบ COX-2 นั้นมีหลายชนิด เช่น tumor epithelial cells, stroma, macrophage, fibroblast^{21,32} จึงยังไม่ทราบแน่ชัดว่า ปริมาณ COX-2 เพิ่มขึ้นในเซลล์ชนิดใดที่เป็นสาเหตุนำไปสู่การเกิดมะเร็ง หรือว่าการที่ COX-2 เพิ่มขึ้นในเซลล์ต่างๆ นั้นเป็นผลจากการเหนี่ยวนำโดยสารที่เนื้อเยื่อมะเร็งสร้างขึ้น

2.2 มะเร็งชนิดอื่นๆ

นอกจากมะเร็งลำไส้ใหญ่แล้ว มีรายงานว่า NSAIDs สามารถป้องกันการเกิดมะเร็งของอวัยวะอื่นๆ ด้วย เป็นต้นว่า เต้านม³³, ศีรษะและคอ³⁴, ปอด^{35,36}, ตับอ่อน³⁷, กระเพาะปัสสาวะ³⁸, หลอดอาหารและกระเพาะอาหาร^{39,40} และพบว่า COX-2 อาจมีบทบาทในการเกิดมะเร็งเหล่านี้ อย่างไรก็ตาม อย่างไรก็ดีข้อมูลเท่าที่มีในปัจจุบันยังไม่ชัดเจนนักและบางครั้งผลการศึกษาวิจัยของผู้วิจัยแต่ละคณะมีความแตกต่างกัน

3. กลไกระดับโมเลกุลในการเกิดมะเร็งโดย COX-2

กลไกระดับโมเลกุลซึ่ง COX-2 ไปเกี่ยวข้องในขั้นตอนของการเกิดมะเร็งนั้นไม่เป็นที่ทราบชัดเจน แต่มีสมมุติฐานอธิบายเรื่องนี้ ดังนี้

1) COX-2 สร้างสาร prostanoids ซึ่งทำให้เกิดการอักเสบ เชื่อว่าการอักเสบเรื้อรังนั้นทำให้เกิดการทำลายสารชีวโมเลกุลต่างๆ ภายในเซลล์ที่สำคัญคือดีเอ็นเอและโปรตีน ซึ่งนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ไปเป็นมะเร็ง^{41,42} พบว่าการอักเสบเรื้อรังสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งหลายชนิด เช่น การอักเสบของลำไส้ใหญ่เรื้อรัง (ulcerative colitis) ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่

สูงกว่าคนทั่วไป 5-7 เท่า⁴³ และถ้าการอักเสบเรื้อรังนานถึง 35-40 ปี ผู้ป่วยจะมีโอกาสเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ถึงร้อยละ 20-35^{43,44} ที่น่าสนใจคือบริเวณที่มีการอักเสบของลำไส้จะพบปริมาณ COX-2 สูงกว่าเซลล์ที่ไม่มีการอักเสบ⁴¹ สำหรับในอวัยวะอื่นๆ พบว่าการอักเสบเรื้อรังเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเช่นกัน เช่น ผู้ที่มีการอักเสบของตับอ่อนเรื้อรังมีโอกาสเสี่ยงสูงขึ้นในการเป็นมะเร็งตับอ่อน^{45,46} ผู้ที่เป็นโรคหืดและมีปอดอักเสบเรื้อรังมีโอกาสเสี่ยงสูงขึ้นในการเป็นมะเร็งที่ปอด⁴⁷

2) สาร prostanoids โดยเฉพาะอย่างยิ่ง PGE₂ ซึ่งถูกสร้างโดย COX-2 มีฤทธิ์โดยตรงในการเหนี่ยวนำให้เซลล์เปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์มะเร็ง โดยกลไกต่างๆ ได้แก่ กระตุ้นการเจริญเติบโตและการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์⁴⁸ ยับยั้งการตายของเซลล์ (apoptosis)⁴⁹ และกระตุ้นการงอกของหลอดเลือดใหม่เพื่อไปเลี้ยงเนื้อเยื่อมะเร็ง (tumor angiogenesis)⁵⁰ มีหลักฐานงานวิจัยจำนวนมากพบว่า COX-2 มีการแสดงออกเพิ่มขึ้นในเซลล์เยื่อหลอดเลือดที่งอกใหม่ (angiogenic vasculature) ในมะเร็งของอวัยวะหลายชนิด เช่น ลำไส้ใหญ่ ปอด เต้านม หลอดอาหาร และต่อมลูกหมาก และยับยั้ง COX-2 สามารถลดการสร้าง angiogenic growth factors และยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ในหลอดทดลองได้ แสดงให้เห็นว่า COX-2 มีบทบาทสำคัญในการเกิด tumor angiogenesis และอาจเป็นกลไกสำคัญของยาในกลุ่มนี้ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็ง⁵¹

3) สาร intermediates ซึ่งเกิดขึ้นในระหว่างปฏิกิริยาที่ COX-2 สลาย arachidonic acid ไปเป็น PGs เช่น peroxy radicals และ malondialdehyde (MDA) เป็นสารที่มีความสามารถสูงในการทำปฏิกิริยา (highly reactive substances) จึงก่อให้เกิดการทำลายสารชีวโมเลกุลต่างๆ เช่น ดีเอ็นเอ โปรตีน และไขมัน ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่นำไปสู่การเกิดมะเร็ง⁵²

4) เป็นผลทางอ้อมจากการที่ COX ไปย่อย arachidonic acid ทำให้ปริมาณของสารนี้ในเซลล์ลดลง โดยที่ arachidonic acid มีฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ sphingomyelinase ให้เปลี่ยน sphingomyelin ไปเป็น ceramide⁵³ ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นให้เซลล์เกิด apoptosis⁵³⁻⁵⁶ ดังนั้นการที่ปริมาณ arachidonic acid ลดลงจึงเป็นปัจจัยหนึ่งที่นำไปสู่การเกิดมะเร็ง

4. Specific COX-2 inhibitors

ยา NSAIDs รุ่นใหม่ซึ่งมีฤทธิ์จำเพาะต่อ COX-2 ที่วางจำหน่ายในท้องตลาดคือกลุ่ม coxibs ได้แก่ celecoxib (Celebrex[®] Pharmacia Corporation, USA), rofecoxib (Vioxx, Merck & Co. Inc. USA) valdecoxib (Bextra[®] Pharmacia Corporation, USA) และ etoricoxib (Arcoxia[®] Merck & Co. Inc. USA) ยาสามตัวแรกได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ส่วนยาตัวที่สี่วางจำหน่ายในอังกฤษ เม็กซิโก เปรู และบราซิล

ความจำเพาะของ COX inhibitors นั้นเป็นการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการยับยั้งการทำงานของ COX-1 และ COX-2 ซึ่งสามารถศึกษาได้ในหลอดทดลองโดยวิธีวิเคราะห์มาตรฐานคือ human whole blood assay (WBA)⁵⁷ ประสิทธิภาพในการยับยั้ง COX-1 นั้นวัดจากการที่ยับยั้งการแข็งตัวของเลือด ซึ่งเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นเมื่อมีการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเมื่อถูกกระตุ้นด้วย TXA₂ สารนี้ถูกสร้างจากเกล็ดเลือดโดย COX-1 หรืออาจวิเคราะห์หาปริมาณ TXB₂ ซึ่งเป็นสารที่ได้จากการสลายตัวของ TXA₂ ก็ได้ สำหรับประสิทธิภาพในการยับยั้ง COX-2 นั้นวัดจากปริมาณ PGE₂ ที่สร้างขึ้นโดย COX-2 ในเม็ดเลือดขาวเมื่อถูกกระตุ้นด้วย lipopolysaccharide (LPS) การวิเคราะห์ COX-2 นี้ทำในเลือดซึ่งใส่สารยับยั้งการแข็งตัว (heparinized blood) ประสิทธิภาพในการยับยั้งเอนไซม์นิยมนำมาแสดงด้วยค่า 50% inhibitory concentration (IC₅₀) คือความ

เข้มข้นของยาซึ่งสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ได้ครึ่งหนึ่ง ยาที่มีประสิทธิภาพสูงจะมีค่า IC_{50} ต่ำ ส่วนความจำเพาะต่อ COX-2 นั้น ประเมินจากอัตราส่วน $IC_{50}(COX-1)/IC_{50}(COX-2)$ นอกจากนี้ได้มีผู้ดัดแปลงวิธีวิเคราะห์เพื่อให้ได้ผลที่น่าเชื่อถือมากขึ้น เรียกว่า William Harvey Human Modified Whole Blood Assay (WHMA)⁵⁸ ซึ่งวิธีนี้แสดงประสิทธิภาพของยาด้วยค่า IC_{80}

จากการศึกษาประสิทธิภาพของ etoricoxib⁵⁹ และ COX-2 inhibitors อื่นๆ โดยวิธี human WBA พบว่า celecoxib มีความจำเพาะต่อ COX-2 มากกว่า COX-1 ประมาณ 7.6 เท่า rofecoxib และ valdecoxib มีความจำเพาะสูงถึง 30-35 เท่า และ etoricoxib มีความจำเพาะสูงถึง 106 เท่า (ตารางที่ 2) อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพในการต้านการอักเสบของยากลุ่มนี้โดยเฉพาะ celecoxib และ rofecoxib ค่อนข้างใกล้เคียงกัน และใกล้เคียงกับ classical NSAIDs⁶⁰⁻⁶² การศึกษาทางคลินิกโดย CLASS Study Group⁶³ ในผู้ป่วยจำนวน 7,968 ราย เปรียบเทียบการใช้ยา celecoxib 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง กับ ibuprofen 800 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง หรือ diclofenac 75 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เพื่อรักษาอาการข้ออักเสบในผู้ป่วย osteoarthritis และ rheumatoid arthritis เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา celecoxib เกิดอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร (perforation, gastric outlet obstruction, bleeding) น้อยกว่าผู้ที่ได้รับยา nonspecific NSAIDs ทั้ง 2 ตัว ในทำนองเดียวกันการศึกษาโดย VIGOR Study Group⁶⁴ ในผู้ป่วย 8,076 คน เปรียบเทียบการใช้ยา rofecoxib 50 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับ naproxen 500 mg วันละ 2 ครั้ง เพื่อบำบัดรักษาโรค rheumatoid arthritis พบว่ายาสองตัวมีประสิทธิภาพในการรักษาใกล้เคียงกัน เมื่อติดตามการใช้ยานาน 9 เดือน พบว่าผู้ที่ได้รับยา rofecoxib เกิดอาการข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร (upper

GI perforations or obstructions, symptomatic ulcers, and bleeds) ร้อยละ 2.1 ในขณะที่ naproxen พบมากกว่าคือร้อยละ 4.5 และการใช้ยาสองตัวนี้ทำให้ผู้ป่วยเกิดการข้างเคียงในระบบทางเดินอาหารที่รุนแรง (complicated upper GI perforations or obstructions, and severe upper gastrointestinal bleeds) ร้อยละ 0.6 และ 1.4 ตามลำดับ ส่วนอุบัติการณ์ในการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายในผู้ป่วยที่ได้รับยา naproxen กลับต่ำกว่า rofecoxib กล่าวคือ ร้อยละ 0.1 และ 0.4 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามการเสียชีวิตซึ่งมีสาเหตุจากโรคหัวใจในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

ข้อบ่งใช้ของ specific COX-2inhibitors ในการป้องกันและรักษามะเร็ง

ปัจจุบันองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาประกาศรับรองการใช้ celecoxib (Celebrex[®], Pharmacia Corporation, USA) เพื่อรักษา familial adenomatous polyposis (FAP)⁶⁵ เนื่องจากมีรายงานผลการศึกษาในผู้ป่วย FAP จำนวน 83 คน ซึ่งได้รับยา celecoxib 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง นาน 6 เดือน พบว่าจำนวน polyps ลดลงร้อยละ 28 และ 12 ตามลำดับ เมื่อเทียบกับยาหลอกซึ่งลดลงเพียงร้อยละ 5 อย่างไรก็ตามการใช้ COX-2 inhibitors ในผู้ป่วย FAP สามารถป้องกันการเพิ่มจำนวน polyps ในลำไส้ใหญ่ได้ แต่ polyps ที่เกิดขึ้นแล้วส่วนใหญ่ไม่หายไปแม้ว่าจะใช้ยาเป็นเวลานาน⁶⁶ สำหรับมะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิดอื่น เช่น sporadic colorectal cancer และ colorectal cancer in inflammatory bowel disease ยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกเพียงพอที่จะยืนยันประโยชน์ของ COX-2 inhibitors²¹

นอกจากนี้มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกจำนวนหนึ่งกำลังดำเนินการอยู่เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ COX-2 inhibitors ในการรักษามะเร็งชนิดอื่นๆ โครงการวิจัยส่วนหนึ่งได้รับการสนับสนุนจาก US National Cancer Institute (NCI)⁶⁷

ได้แก่การศึกษาประสิทธิภาพของ celecoxib ในการรักษามะเร็งเต้านม มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มะเร็งผิวหนัง และมะเร็งหลอดอาหาร (Barrett's esophagus) ซึ่งส่วนหนึ่งเป็นการใช้ COX-2 inhibitors เสริมการรักษาร่วมกับยาในกลุ่มอื่น อาทิใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งปอดชนิด NSCLC พบว่า COX-2 inhibitors ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษายา paclitaxel และ carboplatin⁶⁸ และใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม tyrosine kinase inhibitors คือ trastuzumab ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย⁶⁹

บทบาทที่น่าสนใจอีกประการหนึ่งของ COX-2 inhibitors คือการใช้เพื่อป้องกันการเกิดมะเร็ง (chemoprevention) โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งลำไส้ใหญ่⁷⁰ และมะเร็งเต้านม^{71,72} มีการวิจัยทางคลินิกระยะ phase III เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการป้องกันมะเร็งลำไส้ใหญ่ในผู้ที่เคยมีประวัติเป็น sporadic adenomas มาก่อน เปรียบเทียบระหว่างการรับประทานยา celecoxib วันละ 400-800 มก หรือ rofecoxib วันละ 25 มก⁷⁰ ในมะเร็งเต้านม มีการศึกษาทางคลินิกระยะ phase II เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ celecoxib ในการป้องกันมะเร็งเต้านมในสตรีวัยเจริญพันธุ์อายุ 18-55 ปีที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งชนิดนี้ โดยให้รับประทาน celecoxib วันละ 2 ครั้งเป็นเวลานาน 12 เดือน ติดตามผู้ป่วยปีละครั้งเป็นระยะเวลา 5 ปี เพื่อตรวจดูการเปลี่ยนแปลงและการเจริญเติบโตของ benign breast epithelial cells⁷¹

จากงานวิจัยทางวิทยาศาสตร์พื้นฐานและงานวิจัยทางคลินิกจำนวนมากที่กำลังดำเนินอยู่ในปัจจุบัน คาดได้ว่าในอนาคตอันใกล้ บทบาทของ COX-2 inhibitors ในการป้องกันและรักษามะเร็งจะมีความชัดเจนและทวีความสำคัญมากขึ้น

บทสรุป

จากหลักฐานทางคลินิกและในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่า COX-2 มีบทบาทสำคัญในการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และอาจมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งชนิดอื่นด้วย การยับยั้งเอนไซม์

COX-2 ด้วยยาในกลุ่ม NSAIDs สามารถป้องกันและลดอัตราการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่บางชนิดได้ ในปัจจุบันได้มีการพัฒนายาที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ COX-2 (specific COX-2 inhibitors) ได้แก่ celecoxib, rofecoxib, valdecoxib และ etoricoxib ข้อดีของยาในกลุ่มใหม่นี้คือไม่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงรุนแรงต่อระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อต้องใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน อย่างไรก็ตามก็ยังมีหลักฐานยืนยันว่า specific COX-2 inhibitors มีความปลอดภัยเหนือกว่า classical COX inhibitors ในด้านผลกระทบต่อการทำงานของไต และการทำงานของเกล็ดเลือด ปัจจุบัน celecoxib ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการป้องกันและรักษา familial adenomatous polyposis (FAP) สำหรับมะเร็งลำไส้ชนิดอื่นและมะเร็งของอวัยวะอื่น ๆ นั้นยังอยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิก

เอกสารอ้างอิง

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231:232-235.
2. Dubois RN, Abramson SB, Grofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB* 1998; 12:1063-1073.
3. Kaplan-Machlis B, Klostermeyer BS. The cyclooxygenase-2 inhibitors: safety and effectiveness. *Ann Pharmacotherapy* 1999; 33: 979-988.
4. Mardini IA, FitzGerald GA. Selective inhibitors of cyclooxygenase-2: A growing class of anti-inflammatory drugs. *Mol Interventions* 2001; 1:30-38.
5. Miyamoto T, Ogino N, Yamamoto S, et al. Purification of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes. *J Biol Chem* 1976; 251:2629-2636.
6. Rosen GD, Birkenmeier TM, Raz A. et al. Identification of a cyclooxygenase-related gene and its potential role in prostaglandin formation. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 164:1358-1365.
7. Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, et al. TIS10; a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/

- cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem* 1991; 266:12866-12872.
8. Bazan NG. COX-2 as a multifunctional neuronal modulator. *Nat Med* 2001; 7:414-415.
9. Moore BC, Simmons DL. COX-2 inhibition, apoptosis, and chemoprevention by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Med Chem* 2000; 7:1131-1144.
10. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345:433-442.
11. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:7-33.
12. http://www.nci.nih.gov/cancer_information/
13. Mayor RJ. Gastrointestinal tract cancer. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-hill, 2001:578-589.
14. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer. March 2002. [<http://www.nice.org.uk>]
15. Waddell WR, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol* 1983; 24: 83-87.
16. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *New Engl J Med* 1991; 325:1593-1596.
17. Marnett LJ. Aspirin and the potential role of prostaglandins in colon cancer. *Cancer Res* 1992; 52:5575-5589.
18. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994; 121:241-246.
19. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *New Engl J Med* 1995; 333: 609-614.
20. Vainio H, Morgan G, Kleihues P. An international evaluation of the cancer-preventive potential of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6:749-753.
21. Gupta RA, Dubois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nat Rev* 2001; 1:11-21.
22. Labayle D, Fischer D, Vielh P, et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991; 101:635-639.
23. Nugent KP, Farmer KC, Spigelman AD, et al. 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; 80:1618-1619.
24. 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; 328:1313-1316.
25. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, et al. Suppression of intestinal polyposis in *Apc*⁷¹⁶ knockout mice by inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 (COX-2). *Cell* 1996; 87:803-809.
26. Williams CS, Tsujii M, Reese J, et al. Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest* 2000; 105:1589-1594.
27. Oshima M, Murai N, Kargman S, et al. Chemoprevention of intestinal polyposis in the *APC*^{delta716} mouse by rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2001; 61:1733-1740.
28. Reddy BS, Rao CV, Rivenson A, et al. Inhibitory effect of aspirin on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Carcinogenesis* 1993; 14:1493-1497.
29. Kawamori T, Rao CV, Seibert K, et al. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1998; 58: 409-412.
30. Goldman AP, Williams CS, Sheng H, et al. Meloxicam inhibits the growth of colorectal cancer cells. *Carcinogenesis* 1998; 19:2195-2199.
31. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107:1183-1188.
32. Sheehan KM, Sheahan K, O'Donoghue DP, et al. The relationship between cyclooxygenase-2 expression and colorectal cancer. *JAMA* 1999; 282:1254-1257.
33. Subbaramaiah K, Telang N, Ramonetti JT, et al. Transcription of cyclooxygenase-2 is enhanced in transformed mammary epithelial cells. *Cancer Res* 1996; 56:4424-4429.
34. Chan G, Boyle JO, Yang EK, et al. Cyclooxygenase-2 expression is up-

- regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59:991-994.
35. Wolff H, Saukkonen K, Anttila S, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58:4997-5001.
 36. Hida T, Yatabe Y, Achiwa H, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinomas. *Cancer Res* 1998; 58:3761-3764.
 37. Tucker ON, Dannenberg AJ, Yang EK, et al. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 1999; 59:987-990.
 38. Grubbs CJ, Lubet RA, Koki AT, et al. Celecoxib inhibits N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine-induced urinary bladder cancers in male B6D2F1 mice and female Fischer-344 rats. *Cancer Res* 2000; 60:5599-5602.
 39. Ristimäki A, Honkanen N, Jankala H, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human gastric carcinoma. *Cancer Res* 1997; 57:1276-1280.
 40. Farrow DC, Vaughan TL, Hansten PD, et al. Use of aspirin and other nonsteroidal-anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:97-102.
 41. Brentnall TA, Crispin DA, Bronner MP, et al. Microsatellite instability in non-neoplastic mucosa from patients with chronic ulcerative colitis. *Cancer Res* 1996; 56:1237-1240.
 42. Prescott SM, Fitzpatrick FA. Cyclooxygenase-2 and carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1470:M69-M78.
 43. Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population based study. *N Engl J Med* 1990; 323:1228-1233.
 44. Lashner BA. Colorectal cancer in ulcerative colitis patients: survival curves and surveillance. *Cleveland Clin J Med* 1994; 61:272-275.
 45. Bansal P, Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1995; 109:247-251.
 46. Cylwik B, Nowak HF, Puchalski Z, et al. Epithelial anomalies in chronic pancreatitis as a risk factor of pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1998; 45:528-532.
 47. Vesterinen E, Pukkala E, Timonen T, et al. Cancer incidence among 78,000 asthma patients. *Int J Epidemiol* 1993; 22:976-982.
 48. Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995; 83:493-501.
 49. 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; 58:362-366.
 50. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998; 93:705-716.
 51. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:252-266.
 52. Shiff SJ, Rigas B. The role of cyclooxygenase inhibition in the antineoplastic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). *J Exp Med* 1999; 190:445-450.
 53. Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B, et al. Mechanisms underlying nonsteroidal anti-inflammatory drug-mediated apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 681-686.
 54. Surette ME, Winkler JD, Fonteh AN, et al. Relationship between arachidonate-phospholipid remodeling and apoptosis. *Biochemistry* 1996; 35:9187-9196.
 55. Surette ME, Fonteh AN, Bernatchez C, et al. Perturbations in the control of cellular arachidonic acid levels block cell growth and induce apoptosis in HL-60 cells. *Carcinogenesis* 1999; 20:757-763.
 56. Longo WE, Grossmann EM, Erickson B, et al. The effect of phospholipase A2 inhibitors on proliferation and apoptosis of murine intestinal cells. *Surg Res* 1999; 84:51-56.
 57. Patrignani P, Panara MR, Greco A, et al. Biochemical and pharmacological characterization of the cyclooxygenase activity of human blood prostaglandin endoperoxide synthases. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:1705-1712.
 58. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 activity rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:7563-7568.

59. Riendeau D, Percival MD, Charleston S, et al. Etoricoxib (MK-0663): Preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296:558-566.
60. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:1821-1828.
61. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282:1929-1933.
62. Laine L, Harper S, Simon T, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999; 117:776-783.
63. 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; 284:1247-1255.
64. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1520-1528.
65. Henry JE. Celecoxib indicated for FAP. *JAMA* 2000; 283:1131.
66. 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; 342:1946-1952.
67. <http://www.newscenter.cancer.gov/press-release/celecoxibupdate.html>
68. Altorki NK, Keresztes RS, Port JL, et al. Celecoxib, a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, enhances the response to preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2003;21:2645-2650.
69. Dang CT, Dannenberg AJ, Subbaramaiah K et al. Phase II study of celecoxib and trastuzumab in metastatic breast cancer patients who have progressed after prior trastuzumab-based treatments. *Clin Cancer Res*. 2004; 15:4062-4067.
70. Kelloff GJ, Schilsky RL, Alberts DS. Colorectal adenomas: a prototype for the use of surrogate end points in the development of cancer prevention drugs. *Clin Cancer Res* 2004;10: 3908-3918.
71. Arun B, Goss P. The role of COX-2 inhibition in breast cancer treatment and prevention. *Semin Oncol* 2004;31:22-29.
72. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NC T00056082>