

Uporaba COX-2 selektivnih nesteroidnih antirevmatikov pri rakavih bolnikih

Mojca Kos-Golja

IZVLEČEK

Avtorica opisuje novejšo nesteroidne antirevmatike, ki jih imenujemo koksibi. Opisani so mehanizmi delovanja klasičnih nesteroidnih antirevmatikov in koksibov. Čeprav imajo klasični nesteroidni antirevmatiki še vedno pomembno vlogo pri lajšanju bolečin in vnetja predvsem pri različnih revmatskih boleznih in bolečinskih sindromih, je znano, da njihovo uporabo omejujejo neželeni učinki, predvsem na zgornjih prebavilih, vplivajo pa tudi na ledvično in srčno delovanje. Zato so navedeni nekateri epidemiološki podatki predvsem o gastroenteroloških neželenih učinkih klasičnih nesteroidnih antirevmatikov. Navedeno je tudi nedavno spoznanje, da encim ciklooksigenaza (COX) sestoji iz dveh izomer, COX-1 in COX-2, kar je botrovalo aktivnemu, na molekularni ravni temelječemu razvoju novih nesteroidnih antirevmatikov – selektivnih zaviralcev COX-2 ali koksibov. Vloga koksibov, ki se pri nas uporabljajo kot simptomatska zdravila predvsem pri revmatoidnem artritisu in osteoartrizi, je bolj ali manj razčiščena in jasna. Druge možnosti za njihovo uporabo pa še niso dovolj raziskane, vendar o tem potekajo številne raziskave na različnih področjih. Opisana je uporaba koksibov, ki jih vedno pogosteje predpisujejo kot protibolečinska zdravila tudi pri bolnikih z rakom, predvsem pri tistih s kostnimi razsevkami, in po raznih operativnih posegih. Koksibe lahko kombiniramo s sistemskim zdravljenjem in obsevanjem. Poleg tega je omenjeno, da je na razpolago vedno več podatkov in dokazov, da imajo koksibi tudi preventivni ter terapevtski učinek pri nekaterih oblikah rakavih obolenj.

UVOD

Pri protibolečinskem in protivnetnem zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR) je v zadnjih letih prišlo do pomembnih novosti in odkritij. NSAR so namreč med najpogosteje uporabljanimi zdravili na svetu in tudi v Sloveniji. Tako se tudi zaradi njihovega dostikrat preširokega in nekritičnega predpisovanja ter uporabe pogosto srečujemo z neželenimi učinki, predvsem na zgornjih prebavilih. Pogosto so ti neželeni učinki resni, zahtevajo bolnišnično zdravljenje in se včasih končajo celo s smrtjo. Predvsem so ogroženi starejši bolniki, pri katerih so prisotni še nekateri drugi dejavniki tveganja. Zato smo pričakovali in si želeli enako učinkovita, predvsem pa varnejša zdravila, kot so dosedanji »klasični« NSAR. S pomočjo nekaterih odkritij v mehanizmu delovanja NSAR zdaj obstajajo nove oblike teh zdravil; to so selektivni zaviralci encima COX-2, imenovani »koksibi«. Glede

poimenovanja novih antirevmatikov je bilo veliko polemik, vendar se je uveljavil izraz koksibi. Ti so po dosedanjih raziskavah enako učinkoviti kot »klasični« NSAR, odlikujejo pa jih večja varnost in manj neželenih učinkov na zgornjih prebavilih.

EPIDEMIOLOGIJA NEŽELENIH UČINKOV KLASIČNIH NESTEROIDNIH ANTIREVMATIKOV

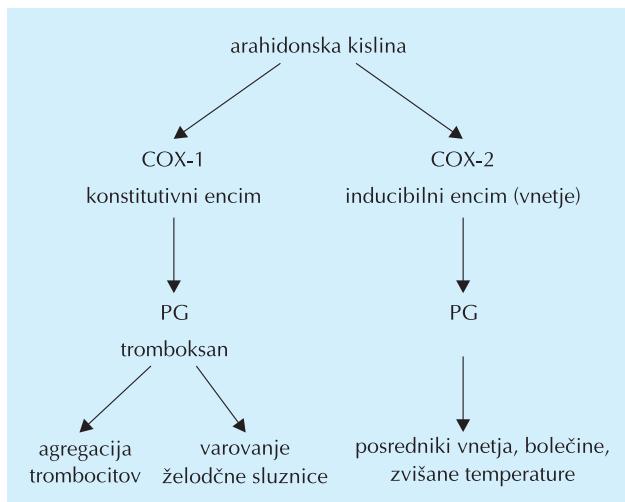
Številne prospektivne endoskopske študije na zgornjih prebavilih so pokazale, da se pri 15 do 30 % bolnikov z osteoartrizo (OA) in revmatoidnim artritisom (RA), ki jemljejo klasične NSAR, razvijejo erozije ter želodčna ali dvanajstnikova razjeda. Pri skoraj dveh tretjinah bolnikov te spremembe potekajo brez značilnih kliničnih simptomov, kar močno ovira presojo, kateri bolniki so v resni nevarnosti. Nevarni zapleti ulkusne bolezni, kot so perforacije, krvavitve in zapore, so redkejši in nastanejo pri 2 do 5 % bolnikov, pogosto pa so ti zapleti smrtno nevarni (pri 1 do 2 %). Tveganje za njihov nastanek je pri osebah, ki uživajo starejše NSAR, od 3- do 5-krat večje kot pri drugih in narašča s starostjo. Pomemben je še podatek, da je pri starejših bolnikih pojavljanje resnih neželenih učinkov NSAR na zgornjih prebavilih odvisno tudi od velikosti odmerka. Sicer je pri jemanju NSAR precej pogost, vendar nenevaren simptom dispepsija (od 15 do 30 %). Druge, nekoliko blažje okvare želodčne sluznice, kot so enostavni gastritis, sluznične krvavitve in erozije, nastanejo pri 20 do 40 % bolnikov (1).

V ZDA je na leto 200.000 bolnišničnih zdravljenj in 16.500 smrti zaradi neželenih učinkov teh zdravil na prebavila, v Veliki Britaniji pa 12.000 hospitalizacij in 2000 smrti na leto. Z ekstrapolacijo podatkov iz Evrope in na podlagi števila uporabljenih zdravil v Sloveniji (od vseh na recepte predpisanih zdravil je 5 % NSAR) ugotovimo, da pri nas verjetno vsak dan uživa na recepte predpisane NSAR okrog 100.000 oseb, 32.000 pa aspirin. Verjetno je uporabnikov še več, saj nimamo podatkov o tistih zdravilih, ki so na razpolago brez zdravniškega recepta. Po odstotku zapletov, ki jih navajajo tuje epidemiološke študije, predvidevamo, da je v Sloveniji na leto od 4200 do 5451 bolnišničnih zdravljenj in od 55 do 100 smrti zaradi resnih neželenih učinkov NSAR na prebavila (1).

ZNAČILNOSTI KLASIČNIH NESTEROIDNIH ANTIREVMATIKOV

NSAR delujejo predvsem protibolečinsko in protivnetno. Oba mehanizma delovanja temeljita na zaviranju encimov

COX, ki sodelujejo pri tvorbi prostaglandinov (PG). Klasični NSAR različno močno zavirajo delovanje obeh encimov, kar vpliva na njihovo varnost.



Slika 1. Vloga encimov COX-1 in COX-2 pri tvorbi prostaglandinov.

Sistemske učinke NSAR torej temeljijo na zaviranju tvorbe PG, ki imajo v organizmu fiziološko vlogo, nastajajo pa tudi pri vnetnih procesih. Fiziološki in vnetni PG nastajajo iz arahidonske kisline, ki je fosfolipid in je eden sestavnih delov celične ovojnice. Vnetni PG se sproščajo pri celični okvari, do katere pride npr. pri vnetju. Fiziološki PG so v celicah želodčne sluznice (protektivni PG), v ledvicah, kjer uravnavajo krvni pretok, in v trombocitih (tromboksan), kjer pomembno vplivajo na njihovo agregacijo, ter v številnih drugih organih in tkivih (možganih, debelem črevesju, roditih).

Pri tvorbi PG iz arahidonske kisline je potreben encim COX. **Ugotovili so, da obstajata najmanj dve obliki tega encima: COX-1 in COX-2. Encim COX-1 je konstitutivni encim. Najdemo ga skoraj v vseh tkivih, odgovoren pa je za sintezo »dobrih« PG, ki uravnavajo fiziološko delovanje posameznih organov in tkiv (npr. integriteto želodčne sluznice, ledvični pretok). Encim COX-2 je inducibilni encim (inducirajo ga razni citokini in mitogeni), v fizioloških pogojih ga v tkivih ni, sodeluje pa pri tvorbi »slabih« PG, ki so odgovorni za vnetne simptome (Slika 1) (2, 3).**

Klasični NSAR neselektivno zavirajo obe obliki encima COX, zato tudi povzročajo znane neželene učinke predvsem na zgornjih prebavilih in tudi drugje. Zaviranje delovanja obeh oblik encima je pri različnih NSAR različno, kar ugotavljajo s posebnimi metodami in celičnimi sistemi *in vivo* ter *in vitro*. Vsi klasični NSAR zavirajo tudi COX-1, vendar se med seboj ločijo po tem, kako močno zavirajo ta encim. Neselektivni zaviralci COX, ki skoraj enako zavirajo delovanje obeh encimov, so piroksikam, naproksen, ketoprofen, kar jih uvršča med rizične NSAR. Ugodnejše razmerje med zaviranjem encima COX-1 in COX-2, kar pomeni, da močnejše zavirajo delovanje COX-2 kot COX-1, imajo predvsem etodolak in nabumeton, sledita ibuprofen in naklofen (2).

Poleg sistemskih učinkov NSAR (zaviranje tvorbe PG), ki nastanejo ne glede na to, kako vstopijo ta zdravila v telo (enterične kapsule, parenteralne ali rektalne oblike), imajo NSAR tudi lokalne učinke na sluznico zgornjih prebavil, kar prikazuje tabela 1.

Tabela 1. Lokalni učinki klasičnih NSAR na sluznico zgornjih prebavil

Zmanjšanje sluznične obrambe
– znižano izločanje bikarbonata
– znižano izločanje mukusa
– povečano izločanje želodčne kisline
– upočasnitev obnavljanja celic sluznice
Okvara žilne hemostaze
– zmanjšan krvni obtok v sluznici
– zmanjšana agregacija trombocitov

ZNAČILNOSTI KOKSIBOV

Odkritje obeh izoenzimov, COX-1 in COX-2, je vodilo k razvoju novejših NSAR-koksibov, ki selektivno zavirajo delovanje encima COX-2, ne pa tudi encima COX-1. **Protibolečinska in protivnetna učinkovitost koksibov je enaka kot pri drugih NSAR, njihova pomembna prednost pred »klasičnimi« NSAR pa je dokazano bistveno manjše pojavljanje neželenih učinkov na prebavilih.** Povzročajo tudi bistveno manj resnih neželenih učinkov na prebavilih, ki jih s kratko imenujemo PUK (perforacija, ulkus, krvavitev). Kljub temu pa tudi pri selektivnih zaviralcih COX-2 le ni povsem izključeno pojavljanje gastrointestinalnih, zlasti pa ledvičnih in kardiovaskularnih neželenih učinkov. Poleg tega koksibi vplivajo na ovulacijo in povečajo tveganje za nastanek trombotičnih dogodkov (4, 5).

Objavljene klinične raziskave na velikem številu bolnikov z OA in RA so dokazale gastrointestinalno varnost rofekoksiba in celekoksiba. Pojavljanje PUK je bilo pri zdravljenju z obema zdraviloma enako kot pri placebo, tveganje za nastanek PUK pa v primerjavi s klasičnimi NSAR manjše za 50 % (6, 7, 8).

Ugotovljeno pa je, da koksibi povzročajo podobne neželene učinke na ledvicah in kardiovaskularnem sistemu kot klasični NSAR. Zato je potrebna previdnost pri uporabi koksibov pri bolnikih s hipertenzijo, kongestivno srčno odpovedjo in hujšo ledvično insuficienco (9).

Na splošno je uporaba koksibov upravičena predvsem pri bolnikih, pri katerih je tveganje za nastanek resnih neželenih učinkov na zgornjih prebavilih veliko (10).

V to skupino štejemo predvsem osebe:

- starejše od 65 let
- ki imajo v anamnezi razjedo, krvavitev ali perforacijo zgornjih prebavil
- ki prejemajo antikoagulantna sredstva
- ki prejemajo kortikosteroide
- ki prejemajo aspirin

Bolj rizični so tudi bolniki z več boleznimi, ki dolgo časa prejemajo NSAR. **Pri bolnikih z večjim tveganjem za pojav neželenih učinkov na prebavilih je pri uporabi NSAR, če so ti potrebni, obvezna zaščita z zaviralci protonske črpalke.** Zaščita z drugimi gastroprotektivnimi sredstvi, kot so npr. antagonisti H₂-receptorjev, ni ustrezna, ker zdravila želodčne sluznice ne zavarujejo dovolj.

Pri nas sta od koksibov na razpolago rofekoksib in celekoksib, kmalu bodo verjetno dostopni tudi nekateri drugi (etorikoksib, valdekoksib in parenteralni parekoksib). Za nekatere starejše COX-2 selektivne NSAR (meloksikam, nimesulid), ki so tudi na razpolago pri nas, se je kasneje izkazalo, da se v velikih odmerkih ta selektivnost izgublja. Dejstvo pa je, da sta meloksikam in nimesulid bolj selektivna kot klasični NSAR, zavirata namreč predvsem encim COX-2 in bistveno manj COX-1.

INDIKACIJE ZA UPORABO KOKSIBOV

Pri nas se koksibi (rofekoksib, celekoksib) uporabljajo predvsem v revmatologiji, kjer jih lahko specialiti revmatologi in splošni zdravniki po priporočilu specialista predpisujemo bolnikom z RA (zeleni recept) in OA (beli, samoplačniški recept). V drugih državah so koksibi registrirani tudi za druge bolezni in bolečinske sindrome (zobobol, dismenorejo, rakavo bolečino, pooperativno bolečino), v ZDA celo kot preventivno zdravilo za bolnike s familiarno adenomatozno polipozo. **Koksibi so precej dražji od klasičnih NSAR, kar je pri nas botrovalo omejitvam pri predpisovanju teh zdravil. Če pa pri uporabi klasičnih NSAR upoštevamo dokaj pogosto pojavljanje neželenih učinkov na zgornjih prebavilih, ki zahtevajo dodatno zdravljenje, hospitalizacijo in podobno, se izkaže, da je zdravljenje s koksibi, predvsem pri skupini bolnikov s tveganjem za nastanek resnih gastroenteroloških neželenih učinkov, strokovno utemeljeno in precej cenejše.**

KONTRAINDIKACIJE ZA UPORABO KOKSIBOV

Kontraindikacije za uporabo koksibov so podobne kot pri klasičnih NSAR. Ne smejo jih prejemati osebe z znano preobčutljivostjo za koksibe, če so imele v preteklosti astmo, nosne polipe, rinitis, če so preobčutljive za aspirin in druge NSAR, če imajo želodčno ali dvanajstnikovo razjedo ali so kdaj krvavele iz prebavil. Prav tako so koksibi kontraindicirani pri ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni, pri hudem popuščanju srca, hudi jetni bolezni in med nosečnostjo ter dojenjem. Koksibov ne smejo uporabljati bolniki z resno okvaro ledvičnega delovanja, celekoksib pa je kontraindiciran tudi pri bolnikih z znano alergično reakcijo na sulfonamide.

UPORABA KOKSIBOV V ONKOLOGIJI

V svetu koksibe pri rakavih boleznih uporabljajo:

- kot analgetike pri raznih, zlasti metastatskih rakih
- kot analgetike po operacijah

- poskusno kot kemopreventivna zdravila
- poskusno za zdravljenje in preprečevanje napredovanja raka

Pojavlja se vedno več podatkov o **uporabi koksibov kot analgetikov pri onkoloških bolnikih**, kjer so tako kot na drugih področjih dobrodošli predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja za nastanek resnih neželenih učinkov na zgornjih prebavilih. Poleg tega je vedno več dokazov, da so zaviralci delovanja encima COX-2 zdravila, ki bi lahko **preprečila nastanek ali ustavila napredovanje raznih oblik rakavih obolenj** (kemopreventivni in terapevtski učinek). Ugotovili so namreč, da je izražanje (ekspresija) inducibilnega encima COX-2 pri nekaterih oblikah raka močno povečano, kar nedvomno pomembno vpliva na nastanek in napredovanje raznih rakavih tumorjev (11, 12).

Navajajo, da koksibe lahko kombiniramo tudi z drugimi oblikami onkološkega zdravljenja, npr. z obsevanjem, kjer delujejo kot zaščitniki pred celično okvaro in povečajo občutljivost tumorja za obsevanje (13). Kombiniramo jih lahko tudi s kemoterapevtskim zdravljenjem.

Zdravljenje rakave bolečine

Pri več kot polovici bolnikov z rakom so bolečine posledica kostnih razsevkov. Kostna bolečina je ena od kroničnih bolečin, ki jo je skoraj nemogoče v celoti odpraviti. Različni tumorji, kot so sarkomi, karcinomi prostate, dojke, pljuč, zasevajo v kosti, kjer proliferirajo, povzročajo remodelacijo in destrukcijo kosti, kar izzove bolečine. Pri mnogih od teh tumorjev pride do povečanega izražanja COX-2 encima, ki je vpleten v tvorbo PG. V živalskih poskusih *in vivo* so COX-2 selektivni NSAR zmanjšali bolečino, velikost tumorja, osteoklastično delovanje in destrukcijo kosti kar za 50 % (14).

Trenutno se pri nas po operacijah kot protibolečinska zdravila uporabljajo predvsem klasični NSAR in opiodi. Ker koksibi ne zavirajo od encima COX-1 odvisne trombocitne agregacije, kot je to primer pri klasičnih NSAR, je tveganje za pooperativno krvavitev pri uporabi koksibov precej manjše. Poleg tega zmanjšajo potrebo po opiodih, kar zmanjša pojavljanje nekaterih neželenih učinkov teh zdravil, kot sta npr. hudo zaprtje ali celo ileus. Ker so koksibi varnejša zdravila od klasičnih NSAR, je v pooperativnem obdobju tveganje za pojav resnih neželenih učinkov, predvsem na zgornjih prebavilih, precej manjše (15).

Preprečevanje nastanka in napredovanja nekaterih oblik raka

Do ideje o preprečevanju nekaterih oblik raka s koksibi so prišli na podlagi dognanj, da pri številnih celicah in živalskih modelih indukcija encima COX-2 in s tem nastajanja PG, predvsem PG E₂, pospešuje celično rast, zavira apoptozo in poveča potovanje celic ter njihovo adhezijo. Raziskave kažejo, da je povečano izražanje COX-2 verjetno ena ključnih stopenj nastanka raka. Povečano izražanje COX-2 in s tem povečano tvorbo PG E₂ so našli pri raku debelega črevesa, prostate, pljuč in dojke ter pri jetrnih zasevkih. Srednje in dobro diferencirani raki

so kazali bistveno močnejše izražanje COX-2 kot slabo diferencirani. Encima COX-2 pa niso našli v normalnem črevesnem epitelu ali stromi in tudi ne pri vseh rakastih boleznih. V nasprotju z izražanjem COX-2, ki poteka samo v tumorskem tkivu, pa se COX-1 izraža v normalnem in rakastem tkivu; v slednjem predvsem tam, kjer so sestavni del tkiva fibroblasti, celice gladkih mišic in žil. Ni povsem jasno, ali pride do spremembe izražanja COX-1 tudi med rastjo tumorja (16).

Dodatni dokazi, da igra encim COX-2 pomembno vlogo pri nastanku in napredovanju raka, so se pokazali tudi v epidemioloških raziskavah, kjer so ugotovili, da redna uporaba aspirina in drugih NSAR pomembno zmanjša tveganje za nastanek raka pri poskusnih živalih in ljudeh. Ugotovili so tudi, da je izražanje COX-2 povečano npr. pri adenokarcinomu prostate. Ni še povsem jasno, ali je encim neposredno vpleten v nastanek tega raka ali nastaja zaradi atrofije prostate. Jemanje zaviralcev COX-2 bi zaradi tega morda lahko preprečilo nastanek adenokarcinoma prostate (17).

Raziskave na eksperimentalnih živalskih modelih mnogih oblik raka pri človeku (pljuč, kože, dojke, sečnega mehurja, debelega črevesa, trebušne slinavke) so pokazale, da je z zaviralci encima COX-2 možno zavreti karcinogenezo. Nekatere raziskave so potrdile preventivni učinek koksibov pri familiarni adenomatozni polipozi, ki je genetska motnja s povečanim tveganjem za nastanek kolorektalnega karcinoma (18). **V ZDA je bila odobrena indikacija za celekoksib prav za bolnike s familiarno polipozo črevesa, ker je bilo v randomizirani, s placebom nadzorovani raziskavi dokazano, da pride do 28-odstotnega zmanjšanja števila polipov (19).**

Poskusna uporaba koksibov kot zdravil pri raznih oblikah raka, zlasti pri kolorektalnem karcinomu, je prav tako v polnem teku in lahko pomeni tudi nov pristop k zdravljenju te oblike raka. Koksibi namreč pri kolorektalnem karcinomu izzovejo apoptozo in zavirajo angiogenezo. Možna je monoterapija ali uporaba koksibov v kombinaciji s kemoterapevtskimi zdravili (20).

ZAKLJUČEK

Lajšanje bolečine je prav gotovo ena najpomembnejših nalog v medicini in je skupno številnim specialnostim. Na področju protibolečinskih in protivnetnih zdravil, kamor spadajo klasični NSAR, je v zadnjih letih prišlo do pomembnih odkritij. Zdaj že imamo varnejša zdravila, koksibe, ki so enako učinkoviti kot klasični NSAR, zaradi svojega mehanizma delovanja pa imajo predvsem na zgornjih prebavilih bistveno manj neželenih učinkov. Napovedujejo, da bodo koksibi postopoma popolnoma nadomestili klasične NSAR. V kliničnem preskušanju so že nove generacije teh zdravil. Uporaba koksibov se vedno bolj širi in v drugih državah ni več vezana samo na revmatologijo in tudi ne samo na bolnike z večjim tveganjem za nastanek neželenih učinkov na prebavilih. V onkologiji jih uporabljajo rutinsko kot analgetike, poskusno tudi v preventivi nastanka raka, v ginekologiji za preprečevanje prezgodnjega poroda, nevrologiji za preprečevanje napredovanja Alzheimerjeve bolezni in v

operativnih strokah za pooperativno analgezijo. Zelo obetajoči so torej podatki o terapevtski uporabi koksibov pri različnih oblikah raka. O tem potekajo številne klinične raziskave. Rutinsko se koksibi za te indikacije še ne uporabljajo, razen pri preventivni rabi koksibov v ZDA pri familiarni polipozi kolona. Pri nas so dostopni le nekateri koksibi, ki jih je možno uporabljati tudi v onkologiji kot analgetična in protivnetna zdravila v bolnišnici, ambulantno pa jih lahko nekaterim skupinam bolnikov predpisujemo le revmatologi.

Literatura:

1. Markovič S. Škodljivi učinki nesteroidnih protivnetnih zdravil na prebavila. 42. Tavčarjevi dnevi. Zbornik predavanj, Portorož 2000; 20–7.
2. Praprotnik S. Nesteroidni antirevmatiki – pomen selektivnega zaviranja ciklooksigenaze-2. Novejši pristopi v interni medicini. Zbornik predavanj, Portorož 1997; 58–62.
3. Parente L, Perretti M. Advances in the pathophysiology of constitutive and inducible cyclooxygenases: two enzymes in the spotlight. *Biochem Pharmacol* 2003; 65(2): 153–9.
4. Bennett A, Tavares IA. COX-2 inhibitors compared and contrasted. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2(11): 1859–76.
5. Deviere J. Do selective cyclo-oxygenase inhibitors eliminate the adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14 (suppl 1): S29–33.
6. Hawkey C in sod. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Arthr Rheum* 2000; 43: 370–7.
7. Day R in sod. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1781–7.
8. Emery P in sod. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354: 2106–11.
9. Swan SK in sod. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. *Ann Intern Med* 2000; 133: 1–9.
10. Brooks PM, O'Day R. COX-2 inhibitors. *Med J Aust* 2000; 173: 433–6.
11. Okami J et al. An immunohistochemical study of cyclooxygenase (COX)-2 expression in endocrine tumors of the pancreas. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21(4): 569–76.
12. Krishnan K, Campbell S, Abdel-Rahman F, Whaley S, Stone WL. Cancer chemoprevention drug targets. *Curr Drug Targets* 2003; 4(1): 45–54.
13. Milas L. Cyclooxygenase- (COX-2) enzyme inhibitors as potential enhancers of tumor radioresponse. *Semin Radiat Oncol* 2001; 11(4): 290–9.
14. Sabino MA et al. Simultaneous reduction in cancer pain, bone destruction, and tumor growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. *Cancer Res* 2002; 62(24): 7343–9.
15. Ruoff G, Lema M. Strategies in pain management. New and potential indications for COX-2 specific inhibitors. *J Pain Sympt Manag* 2003; 25 (suppl 1): 21–31.
16. Cao Y, Prescott SM. Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics in cancer. *J Cell Physiol* 2002; 190(3): 279–86.

17. Hussain T, Gupta S, Mukhtar H. Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis. *Cancer Lett* 2003; 191(2): 125–35.
18. Subongkot S, Frame D, Leslie W, Drajer D. Selective cyclooxygenase-2 inhibition: a target in cancer prevention and treatment. *Pharmacotherapy* 2003; 23(1): 9–28.
19. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946–52.
20. Lema MJ. Emerging options with coxib therapy. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 (suppl 1): S176–84.