

สารยับยั้งเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนสกับการรักษามะเร็ง Cyclooxygenase Inhibitors and Cancer Treatment

เบญจพร บุราณรัตน์¹

Benjaporn Buranrat¹

Received: 12 September 2014 ; Accepted: 20 December 2014

บทคัดย่อ

เอนไซม์ cyclooxygenase 1 และ 2 (COX1 และ COX2) เป็นเอนไซม์เริ่มต้นในการเร่งปฏิกิริยาการสร้าง prostaglandins (PGs) PGs มีบทบาทในกระบวนการทางชีวภาพมากมาย เช่น ระบบภูมิคุ้มกัน การพัฒนาของไต ระบบสืบพันธุ์ และ ความสมดุลของทางเดินอาหาร COX1 เป็นเอนไซม์ที่ถูกสร้างตลอดเวลาในเยื่อเมือกปกคลุมทางเดินอาหาร และ COX2 มีการสร้างจำนวนมากในกระบวนการอักเสบและมะเร็ง บทบาทที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดมะเร็งกำลังมีการศึกษามาก พบว่ามีผลต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ อะพอพโตซิส การรุกรานเซลล์ และมีความสำคัญกับการสร้างสารก่อมะเร็ง non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) สามารถยับยั้งเอนไซม์ COXs และนำมาใช้ในการรักษาการปวด การอักเสบ และใช้ฤทธิ์ของ NSAIDs ต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดแต่มีเกี่ยวข้องกับหลายกระบวนการ เป้าหมายต่อมะเร็ง เช่น มะเร็งลำไส้ มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งตับอ่อน และมะเร็งตับ เป็นต้น มะเร็งส่วนใหญ่จะมีการแสดงออกของโปรตีน COX2 ซึ่งเป็นเป้าหมายของยา NSAIDs COX2 มีการแสดงออกสูงในมะเร็งถือเป็นตัวทำนายว่าเป็นมะเร็งในระยะที่ก้าวหน้าสูงแล้วและการพยากรณ์ของโรคที่ไม่ดีจากการศึกษาในมะเร็งชนิดก่อน ดังนั้น NSAIDs ถือได้ว่าเป็นยารักษามะเร็ง NSAIDs ยับยั้งการเจริญเติบโต การรุกรานเซลล์ การสร้างหลอดเลือดใหม่ และการป้องกันการตายแบบอะพอพโตซิสโดยอาศัยหรือไม่อาศัย COX2 วัตถุประสงค์ของบทความนี้เพื่อศึกษาบทบาทของสารยับยั้ง COX1 และ COX2 ในการพัฒนายารักษามะเร็ง

คำสำคัญ สารยับยั้งเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส ยาแก้อักเสบ มะเร็ง

Abstract

Cyclooxygenase 1 and 2 (COX1 and COX2) catalyze the initial step in the formation of prostaglandins (PGs). PGs play critical roles in numerous biologic processes, including the regulation of immune function, kidney development, reproductive biology, and gastrointestinal integrity. The COX1 enzyme is produced constitutively in gastric mucosa, whereas COX2 is highly inducible in inflammation and cancer. Very recently their role in carcinogenesis has become more evident. They influence cancer cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, and invasion, and play a key role in the production of carcinogens. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can inhibit COX enzymes and they are the most widely used therapeutic agents in the treatment of pain, inflammation and fever. The effects of NSAIDs on tumor growth remain unclear, but are most likely to be multifocal. Possible targets include cancers of the colon, prostate, pancreas and liver. Most solid tumors express the COX2 protein, a target of NSAIDs. COX2 overexpression in tumors is considered a predictor of more advanced stage disease and of worse prognosis in a number of studies investigating solid malignancies. Therefore, NSAIDs are evaluated as anti-cancer drugs. NSAIDs inhibit proliferation, invasiveness of tumors, and angiogenesis and overcome apoptosis resistance in a COX2 dependent and independent manner. The objective of this review is to discuss the possible role of COX1 and 2 inhibitors as a target for anticancer drug development.

Keywords: Cyclooxygenase inhibitors, NSAIDs, cancer

¹ อาจารย์, คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม, ตำบลตลาด อำเภอเมือง จังหวัดมหาสารคาม 44000

¹ Lecturer, Faculty of Medicine, Mahasarakham University, Talard Sub-district, Muang district, Mahasarakham Province, 44000, Thailand
Email: buranrat@gmail.com

บทนำ

Cyclooxygenases (COXs) เป็นเอนไซม์สำคัญในการสร้าง prostaglandins (PGs) ซึ่งควบคุมการทำงานและความสมดุลของร่างกายปกติ เช่น การสร้างเกร็ดเลือด การสร้างเยื่อเมือก

ปกคลุมทางเดินอาหาร การขับกรดยูริก และ การควบคุมปริมาณเลือดไปเลี้ยงที่ไต เป็นต้น นอกจากนี้ยังเป็นสารที่ก่อให้เกิดการปวด เป็นไข้ และอักเสบภายในร่างกายอีกด้วย กลไกการสร้าง PGs ดังแสดงใน Figure 1

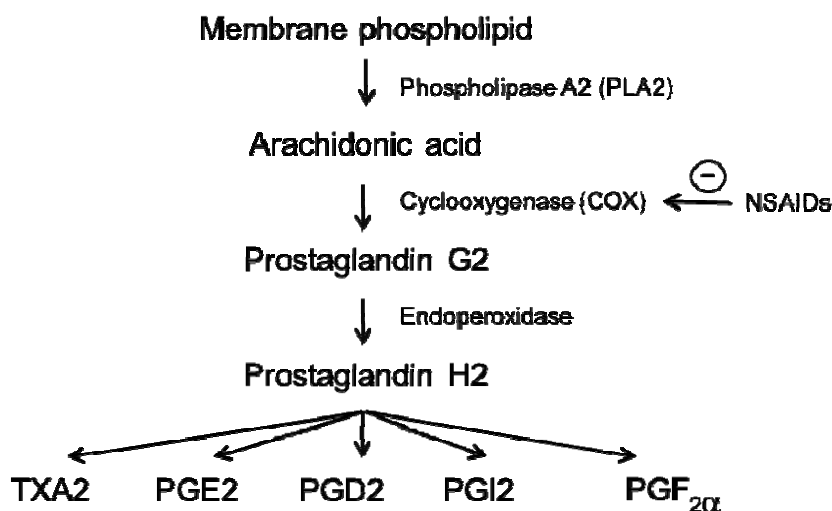


Figure 1 Prostaglandin biosynthesis pathway. Arachidonic acid is released from membrane phospholipids by phospholipase A2 (PLA2) and is metabolized by cyclooxygenase (COX) to prostaglandin G2 (PGG2) and PGH2, respectively. PGH2 is converted to eicosanoids such as TXA2, PGE2, PGD2, PGI2, PGF_{2α} by specific isomerases. Abbreviation: TXA2, thromboxane A2¹.

เอนไซม์ COXs สามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิดคือ COX1 และ COX2

1. COX1 เป็นเอนไซม์ที่มีการแสดงออกเกือบทุกอวัยวะของร่างกายและมีปริมาณคงที่ไม่เปลี่ยนแปลงตามสภาวะต่างๆ ของร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไป หรือที่ถูกกระตุ้นจากสภาวะอื่นๆ เรียกเอนไซม์นี้ว่า “constitutive enzyme” หรือ “house-keeping enzyme” สร้าง PGs ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมสมดุลภายในร่างกาย เช่น การสร้างเยื่อเมือกปกคลุมทางเดินอาหาร การควบคุมปริมาณเลือดไปเลี้ยงที่ไต การขับกรดยูริก และควบคุมการสร้างเกร็ดเลือดจาก thromboxane A2 (TXA2) ทำให้มีการรวมตัวของเกร็ดเลือดส่งผลให้เลือดหยุดไหล สรุปว่าเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทในการธำรงความสมดุลภายในร่างกาย²⁻⁴

2. COX2 เป็นเอนไซม์ที่มีการสร้างน้อยในภาวะปกติของร่างกายมีการแสดงออกที่เพิ่มมากขึ้นในสภาวะที่มีการอักเสบ จากการกระตุ้นของสารก่อการอักเสบ เช่น cytokines, endotoxin, tumor promoter เป็นต้น เรียกว่าเอนไซม์นี้ว่า “inducible enzyme” จะมีการสร้างเพิ่มในปริมาณที่มากขึ้นจากเกิดโรคต่างๆ เช่น การอักเสบแบบเฉียบพลัน เช่น การเกิดการอักเสบจากตะปูตำ ไม้กระแทก หกล้ม เป็นต้น

เกิดการอักเสบแบบเรื้อรัง เช่น ข้ออักเสบชนิด osteoarthritis (OA) หรือ rheumatoid arthritis (RA) ปวดจากมะเร็ง Alzheimer disease เป็นต้น

พบว่า COX1 และ COX2 มีบทบาทในการควบคุมปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไตให้เกิดภาวะสมดุลทั้งสองชนิดร่วมกัน นอกจากนี้ยังมีความความสัมพันธ์ของเอนไซม์ COXs กับโรคเรื้อรังอื่นๆ เช่น มะเร็ง เป็นต้น ดังนั้นในรายงานนี้จึงมีความสนใจที่จะรวบรวมการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างบทบาทของเอนไซม์ COXs กับกระบวนการต่างๆ ของมะเร็ง รวมทั้งบทบาทของยา NSAIDs ในการยับยั้งเอนไซม์ COXs และกระบวนการเกิดมะเร็ง การส่งเสริม และการก้าวนำของโรคมะเร็งต่อไป

เอนไซม์ COXs กับกระบวนการเกิดการอักเสบและการเกิดมะเร็ง

การศึกษาต่างๆ พบว่าการแสดงออกของเอนไซม์ COXs ในปริมาณสูงเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ เช่น มะเร็งลำไส้ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งมดลูก และมะเร็งปากมดลูก เป็นต้น⁵ โดยเฉพาะการเพิ่มการแสดงออกของเอนไซม์ COX2 เอนไซม์ COX2 เป็นเอนไซม์ที่มีความสัมพันธ์

กับกระบวนการอักเสบและมะเร็งมากกว่าเอนไซม์ COX1 COX2 เป็นเอนไซม์ควบคุมการทำงานของร่างกายปกติ ดังนั้นการทบทวนงานวิจัยในครั้งนี้จึงเน้นการศึกษาบทบาทของเอนไซม์ COX2 กับกระบวนการเกิดมะเร็งและการรักษามะเร็งเป็นหลัก COX2 มีการแสดงออกสูงในเซลล์มะเร็งหลายชนิด และมีความสัมพันธ์กับกระบวนการของมะเร็ง คนไข้มะเร็งลำไส้มีการแสดงออกของเอนไซม์ COX2 ในปริมาณสูงและมีการสร้าง PGs สูงขึ้นเช่นกันมีผลควบคุมยีนและโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ การเกิดมะเร็งของเซลล์หลายชนิด เช่น การเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง การรุกราน การแพร่กระจาย การตายแบบอะพอพโทซิส และการสร้างหลอดเลือดใหม่ของเซลล์มะเร็ง เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ระหว่างเอนไซม์ COXs กับการทำงานของ NF- κ B ที่ควบคุมยีนหลายตัวในกระบวนการอักเสบ เช่น สารสื่อในการอักเสบ โมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับการยึดเกาะของเซลล์ ระบบภูมิคุ้มกัน และการตอบสนองต่อการอักเสบ เป็นต้น⁶ การกระตุ้นการทำงานของ NF- κ B มีบทบาทต่อการควบคุมการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส การเจริญเติบโตของเซลล์ การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ การรุกรานเซลล์ข้างเคียง และการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปสู่อวัยวะที่อยู่ไกล เป็นต้น คาดว่าบทบาททั้งหมดนี้เกิดจากการทำงานร่วมกับเอนไซม์ COXs⁷

NF- κ B ส่งผลต่อการเพิ่มการแสดงออกของโปรตีนหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการของมะเร็ง เช่น COX2, matrix metalloproteinase (MMP-9), inducible nitric oxide synthase (iNOS), tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL-8), cell surface adhesion molecules และ anti-apoptotic proteins เป็นต้น⁸ (Figure 2) บางรายงานพบความสัมพันธ์ของ NF- κ B กับแสดงออกของเอนไซม์ COX2 พบว่ามะเร็งลำไส้เพิ่มมากขึ้นทั้งสองยีน⁹ Sawhney และคณะพบว่ามีการเพิ่มการแสดงออกของ NF- κ B ร่วมกับ COX2 ของมะเร็งช่องปากอีกด้วย¹⁰

Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) พบว่ามีการแสดงออกสูงในเซลล์มะเร็งเช่น มะเร็งสมอง^{11, 12} มะเร็งเต้านม มะเร็งหัวและคอ¹³ เป็นต้น เซลล์มะเร็งมีการแสดงออกแบบแปรผันตรงระหว่าง STAT3 กับ COX2 จะเพิ่มการแสดงออกในภาวะที่มีการอักเสบมะเร็งและก่อให้เกิดการพยากรณ์ของโรคมะเร็งไม่ดีขึ้น¹⁴ มากกว่านั้นพบว่า COX2 ทำให้ปริมาณ hypoxia-inducible factors a (HIF1a) และ vascular endothelial growth factor (VEGF) มีการเพิ่มมากขึ้นและส่งผลให้เกิดการสร้างหลอดเลือดใหม่เพื่อขนส่งอาหารและน้ำให้เซลล์มะเร็ง ผ่านกลไกที่ไม่ใช้ออกซิเจน (oxygen-

independent mechanisms) การอักเสบเป็นเวลานานส่งผลให้มี การสร้าง COX2/PGE2/HIF1/VEGF เพิ่มขึ้นและทำให้เกิดการสร้างหลอดเลือดใหม่มากขึ้น¹⁵

COX2 มีการทำงาน 2 แบบคือ ทำหน้าที่เป็น COXs ในการเปลี่ยน arachidonic acid เป็น PGs จำนวน 8 ชนิดและทำหน้าที่เป็น peroxidase activity ในการเปลี่ยนสารเคมีต่างๆ ที่เข้าสู่ร่างกาย เช่น จากสารพิษที่อยู่ในบุหรี่ให้กลายเป็นสารก่อมะเร็ง มีความไวในการจับกับดีเอ็นเอ¹⁶ การแสดงออกของ COX2 ถูกกระตุ้นด้วยสารที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตและสารก่อการอักเสบหลายตัว เช่น fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor (TGF) β 1, epidermal growth factor (EGF), VEGF, TNF α , lipopolysaccharide (LPS), และ interleukins (IL) 1a, 1b เป็นต้น¹⁷ โดยสารเหล่านี้จะไปกระตุ้นให้ NF- κ B, cAMP response element, nuclear factor-interleukin 6, PEA3, nuclear factor of activated T cells 1, Ras/Raf/MAPK, AP-2 และ SP-1 ทำให้มีการเพิ่มการแสดงออกของ COX2 ที่มากขึ้น¹⁷

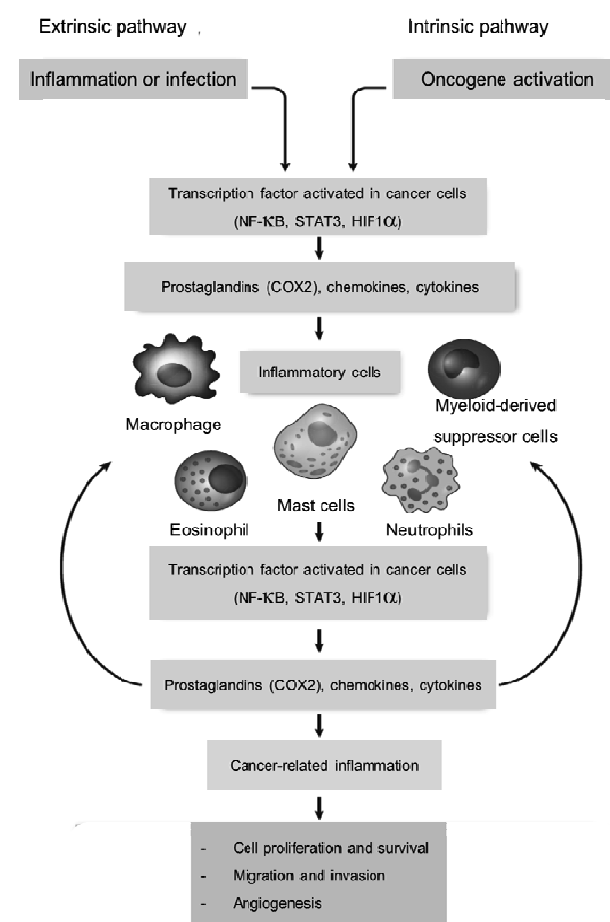


Figure 2 Pathways that connect inflammation and cancer¹⁸.

- COXs กับบทบาทการกระตุ้นสารก่อมะเร็งในร่างกาย

การเปลี่ยนแปลงสารแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกายไปสู่สารที่มีความไวในการทำปฏิกิริยาต่อดีเอ็นเอในร่างกาย หรือการสร้างสารก่อมะเร็ง เป็นผลจากการทำงานของเอนไซม์ peroxidase ของ COXs ทำให้ได้สารที่มีความไวสูงพบว่าที่ลำไส้มีการทำงานของเอนไซม์ peroxidase สูง จึงมีการเปลี่ยนให้เป็นสารก่อมะเร็งได้ในปริมาณมาก¹⁹ การเกิดมะเร็งจะขึ้นอยู่กับอวัยวะที่สารก่อมะเร็งไปสัมผัส เช่น สารก่อมะเร็งที่อยู่ในบุหรี่สามารถก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงหรือทำความเสียหายกับเซลล์ที่ปอด ช่องปากและกระเพาะปัสสาวะ เป็นต้น การเปลี่ยนแปลง benzo[a]pyrene เป็นสารก่อมะเร็ง polycyclic hydrocarbon ที่อยู่ในบุหรี่และอาหารไหม้เกรียม ให้เป็นสารอนุมูลอิสระจาก peroxidase activity ของเอนไซม์ COXs นำไปสู่การเกิดมะเร็งต่อไป นอกจากนี้ยังสามารถเปลี่ยน arachidonic acid ให้เป็นสาร malondialdehyde ไปจับกับดีเอ็นเอและเกิดการเปลี่ยนแปลงเบสของดีเอ็นเอ²⁰ เมื่อถูกกระตุ้นด้วยสภาวะที่เหมาะสมของร่างกายสารก่อมะเร็งเหล่านี้ถูกกำจัดออกจากร่างกายได้น้อย จะส่งผลทำให้เกิดมะเร็งได้ในที่สุด

- COXs กับบทบาทการส่งเสริมการเจริญเติบโตของมะเร็ง

เซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ที่มีการเจริญเติบโตดีและไม่สามารถควบคุมได้ โดยมีการควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์จากยีนและโปรตีนหลายชนิด พบว่า COX2 และปริมาณ PGE2 ก็มีบทบาทเกี่ยวกับการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งตัวการศึกษาในหนูโดยให้สารก่อมะเร็ง 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) ร่วมกับ phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA เป็นสารกระตุ้น protein kinase C ที่ทำให้เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างไป) จากการศึกษาพบสารกระตุ้นทำให้เกิดมะเร็งผิวหนังร่วมกับการแสดงออกของ COX2 และ PGE2²¹ เพิ่มขึ้น การศึกษาในหนู APC^{Δ716} knockout mice ที่มีการนำยีน PGE2 receptors (EP1 หรือ EP3) ออกไป ไม่พบการเจริญเติบโตที่ผิดปกติของเซลล์ลำไส้เมื่อได้รับ PGE2 ที่กระตุ้นการทำงานของ COX2²²

ความสัมพันธ์ระหว่าง PGE2 กับ EGFR ส่งเสริมให้เกิดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งและยับยั้งการตายของเซลล์มะเร็งแบบอะพอพโทซิสผ่านการกระตุ้น PI3kinase/Akt พบว่าวิถีทางระหว่าง EGFR และ COX2 มีการเชื่อมโยงกัน PGE2 สามารถกระตุ้น EGFR และ EGFR transactivation จากการกระตุ้นผ่าน Src pathway และในทางกลับกัน EGFR transactivation กระตุ้น AP-1 ส่งผลให้มีการแสดงออกของ COX2 เช่นกัน จากวิถีทางเหล่านี้สามารถเพิ่มการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งในอวัยวะต่างๆ ได้²³

- COXs กับบทบาทการตายแบบอะพอพโทซิส

ความสัมพันธ์ระหว่างการเจริญเติบโตและการตายของเซลล์มะเร็งเป็นตัวกำหนดขนาดของก้อนมะเร็ง เซลล์มะเร็งส่วนใหญ่จะมีการตายแบบอะพอพโทซิสลดลงและมีการเจริญเติบโตที่เพิ่มขึ้น เซลล์มะเร็งที่มีการแสดงออกของ COX2 สูง มีการเพิ่ม proto-oncogene Bcl-2 ยับยั้งการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส ซึ่งมีผลน้อยหรือไม่มีผลต่อ apoptotic protein เช่น Bcl-x หรือ Bax การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบเซลล์มะเร็งสองชนิดที่มีการแสดงออกของ COX2 ที่แตกต่างกัน พบว่าเซลล์ที่มี COX2 สูง เช่น HCA-7 จะตอบสนองต่อ COX2 inhibitor ได้ดีส่งผลกระตุ้นการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสได้มาก แตกต่างจากเซลล์ที่มี COX2 ต่ำ เช่น HCT-116 เมื่อได้รับ COX2 inhibitor มีการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสต่ำ²⁴

- COXs กับบทบาทการสร้างหลอดเลือดใหม่

การเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งและการแพร่กระจายจะต้องอาศัยการสร้างหลอดเลือดใหม่โปรตีนหลายตัวที่มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการเหล่านี้ เช่น VEGF, basic fibroblast growth factor (bFGF) และ platelet derived growth factor (PDGF)²⁵ เป็นต้น COX2 มีการแสดงออกสูงในเซลล์มะเร็งที่มีการสร้างหลอดเลือดใหม่ เช่น เซลล์มะเร็งลำไส้ มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งปอด เป็นต้น ผลผลิตที่สร้างจาก COXs มี 3 ตัวที่เกี่ยวข้องกับการสร้างหลอดเลือดใหม่ คือ TXA2 PGI2 และ PGE2 ยาที่ยับยั้ง COX2 สามารถยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ได้ทั้ง *in vitro* และ *in vivo* การศึกษาใน wild-type mouse fibroblasts ได้รับ COX2 inhibitor ลดการสร้าง VEGF ได้ประมาณ 92%²⁶ จากข้อมูลพบว่า COX2 inhibitor ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ในเซลล์มะเร็ง

- COXs กับบทบาทการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง

การรุกรานเซลล์ข้างเคียงและการแพร่กระจายสู่อวัยวะที่อยู่ไกลของเซลล์มะเร็งสัมพันธ์กับโปรตีน MMPs ทำหน้าที่ย่อยสลายเซลล์เมมเบรนต่างๆ ทำให้เซลล์มะเร็งสามารถแพร่เข้าสู่หลอดเลือดและกระจายไปสู่อวัยวะอื่นที่อยู่ไกลได้ มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างเซลล์มะเร็งลำไส้ (Caco-2 cells) ที่มีการแสดงออกของเอนไซม์ COX2 สูงและต่ำ พบว่าเซลล์ที่มี COX2 สูงจะมีการรุกรานเซลล์ข้างเคียงได้มากเมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ที่มี COX2 ต่ำ²⁷ การศึกษาของ Fernandez และคณะพบว่าเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก (DU-145) ที่ได้รับ COX inhibitors จะมีการสร้าง MMP2 และ MMP9 ต่ำ ทำให้การรุกรานเซลล์และการแพร่กระจายของเซลล์ลดลง²⁸

- COXs กับ peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) g

บทบาท PPARs ในการกระตุ้นการสร้างสารก่อมะเร็งและการเกิดมะเร็งในร่างกายมีการรายงานว่ายา

กลุ่มเบาหวาน เช่น troglitazone และ rosiglitazone เพิ่มการเจริญเติบโตของเซลล์ลำไส้มากขึ้น²⁹ ร่วมกับการเพิ่มการทำงานของ COXs นำไปสู่การเพิ่มการสร้าง PGs ซึ่ง PGs กระตุ้นการทำงานของ PPARg ทำให้เซลล์เยื่อบุผนังลำไส้มีปริมาณเพิ่มมากขึ้น PPAR response element อยู่ที่ promoter region ของ COX2 gene เพิ่มการแสดงออกของโปรตีน COX2 ด้วย³⁰

การแสดงออกของ COX2 ที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้เพิ่มการสร้าง PGs ซึ่งเป็นสารสื่อที่นำไปสู่การเกิดการอักเสบแบบเรื้อรัง มีผลต่อกระบวนการเกิดมะเร็งต่างๆ ดังนั้นการนำยาหรือสารที่สามารถยับยั้งการทำงานหรือการแสดงออกของเอนไซม์ COX2 ทำให้มีผลในการยับยั้งขั้นตอนการเกิดมะเร็งหรือการก้าวหน้าของมะเร็งได้ยา

กลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs หรือ NSAIDs) เป็นยาที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COXs ทั้งสองชนิด จากงานวิจัยที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นพบว่าหากนำยา NSAIDs มาใช้เป็นยารักษาโรคมะเร็งร่วมกับยาเคมีบำบัด จะทำให้ลดขนาดยาเคมีบำบัดและอาการข้างเคียงที่อันตรายจากยาเคมีบำบัด ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็งได้

ยากลุ่ม NSAIDs ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COXs

NSAIDs เป็นยากลุ่มใหญ่ที่มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อนฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาคือการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COXs แบบแข่งขันกับ arachidonic acid ทำให้ปริมาณ PGs ลดลง นำไปสู่การลดลงของการปวด เป็นไข้ และแก้อักเสบ เป็นต้น ที่สำคัญยังมีส่วนเกี่ยวข้องกับการลดกลไกต่างในการเกิดมะเร็งอีกด้วย

ยา NSAIDs สามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ

1. ยากลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์ COXs แบบไม่จำเพาะเจาะจง เรียกว่า non-selective COX inhibitors สามารถยับยั้งได้ทั้ง COX1 และ COX2 เป็นยากลุ่มเก่าและมีการใช้อยู่ในปัจจุบัน ตัวอย่างยาที่อยู่ในกลุ่มนี้เช่น aspirin, indomethacin, ibuprofen, ketoprofen, ketorolac, naproxen, meloxicam, piroxicam เป็นต้น การจำเพาะของยาต่อการยับยั้งเอนไซม์ COX1 และ COX2 ดังแสดงใน Figure 3

2. ยากลุ่มที่ยับยั้งแบบจำเพาะกับเอนไซม์ COX2 เรียกว่า selective COX2 inhibitors หรือ “coxibs” ยับยั้งเฉพาะ COX2 เป็นยากลุ่มใหม่ที่ผลิตขึ้นมาเพื่อลดอาการข้างเคียงจากยาในกลุ่มเก่า ยาในกลุ่มนี้เช่น celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, eritocoxib, parecoxib เป็นต้น แต่ยา rofecoxib และ valdecoxib ถูกถอนออกจากตลาดเนื่องจากมีรายงานว่า คนไข้ที่ได้รับเกิดอาการที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจเมื่อมีการให้ยาหลังจากการผ่าตัดหัวใจ

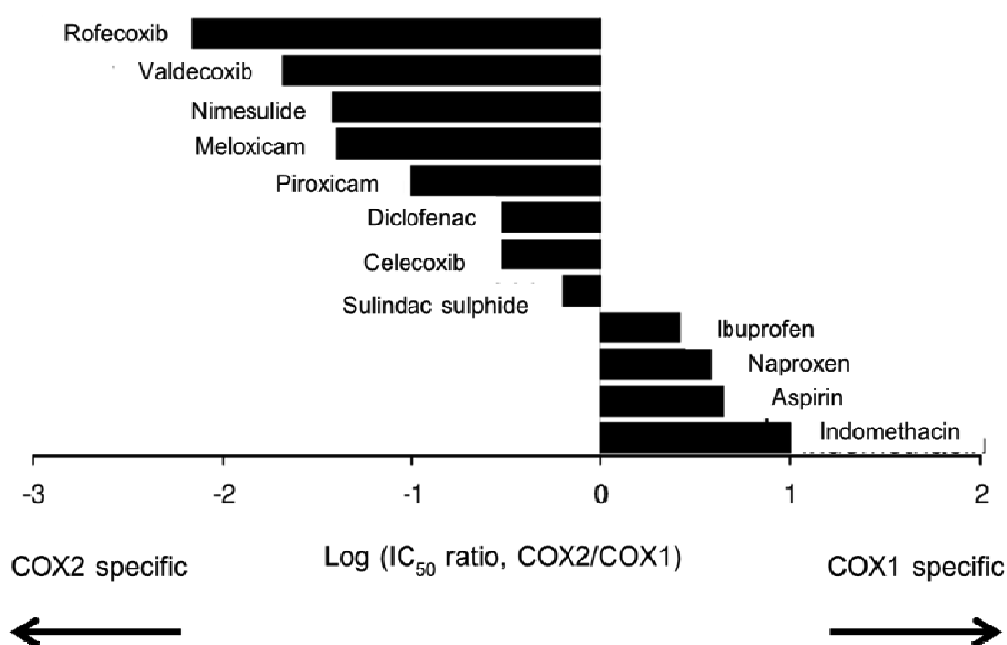


Figure 3 COX-1 and COX-2 selectivity of different drugs^{31, 32}.

กลไกการทำงานของยาในกลุ่ม NSAIDs ดังแสดงในรูปที่ 1 สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COXs แบบจำเพาะเจาะจง และแบบไม่จำเพาะเจาะจง ทำให้ปริมาณการสร้าง PGs ลดลง ยาในกลุ่มที่ก่อยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แบบไม่จำเพาะเป็นยาที่ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงสูง เพราะยับยั้งการสร้าง PGs ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมสมดุลในร่างกายปกติ เมื่อคนไข้ได้รับยาในกลุ่มนี้จะทำให้เกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาได้สูง เช่น ลดการสร้างเยื่อเมือกปกคลุมทางเดินอาหารทำให้เกิดการระคายเคืองต่อทางเดินอาหารและเลือดออกได้ ลดเลือดไปเลี้ยงที่ไตทำให้การทำงานของไตผิดปกติ hypersensitivity หรือ anaphylactic shock ลดการขับกรดยูริก photosensitivity hepatotoxicity และมีผลต่อการปิดของ ductus arteriosus เป็นต้น

ส่วนยาในกลุ่มที่ยับยั้งจำเพาะต่อเอนไซม์ COX2 จะสามารถลดอาการข้างเคียงจากยาในกลุ่มก่อยับยั้งการลดเลือดไปเลี้ยงที่ไต แต่ยาในกลุ่มนี้จะเกิดอาการข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจได้สูง พบว่ามีความเสี่ยงในการเกิด myocardial infarction (MI) และ stroke ได้ เป็นอาการข้างเคียงที่พบรายงานจากคนไข้ osteoarthritis และ rheumatoid arthritis แต่เป็นที่น่าสนใจในการนำยาในกลุ่ม NSAIDs มาใช้ในการรักษา มะเร็งร่วมกับยาเคมีบำบัด เนื่องจากหลักฐานต่างๆ ที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ทั้งยา

กลุ่มที่ยับยั้งแบบจำเพาะและไม่จำเพาะ แต่ยาที่มีการศึกษามากคือยาในกลุ่มจำเพาะต่อการทำงานของ COX2 ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

ยาในกลุ่ม NSAIDs และการรักษามะเร็ง

การใช้ยา NSAIDs ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ COXs แบบจำเพาะและไม่จำเพาะมีรายงานการศึกษาในการรักษามะเร็งหลายชนิดโดยเฉพาะมะเร็งที่มีการแสดงออกของ COX2 สูงหลายชนิดเช่น มะเร็งลำไส้ มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งตับอ่อน มะเร็งตับ มะเร็งปอด มะเร็งผิวหนัง มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ เป็นต้น ขนาดที่ใช้ของยา NSAIDs ก็แตกต่างกันไปตามชนิดของมะเร็งที่ทำการรักษา การใช้ยา NSAIDs จะต้องมีการศึกษาการแสดงออกของโปรตีน COX2 ก่อนที่จะทำการรักษาคนไข้ ถ้าหากคนไข้มะเร็งมีการแสดงออกของเอนไซม์ COX2 ที่ต่ำ ยาในกลุ่มนี้จะไม่ค่อยมีประสิทธิภาพในการรักษา ในทางตรงกันข้ามคนไข้ที่มีการแสดงออกของเอนไซม์ COX2 สูง จะตอบสนองต่อการใช้ยา NSAIDs ค่อนข้างดี ดังแสดงใน Table 1 จากตารางพบว่าคนไข้มะเร็งที่มีการแสดงออกของยีนหรือโปรตีนของ COX2 สูงจะมีอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่าคนไข้ที่มีการแสดงออกของ COX2 ต่ำและการใช้ยา NSAIDs ในการรักษาคนไข้กลุ่มนี้จะได้ผลดี

Table 1 Prognosis of patients with COX-2 overexpressing tumors compared to patients with non-overexpressing tumors¹⁷.

Cancer types	Patient number	Methods	Decrease survival
Breast cancer	221	IHC	Yes
Breast cancer	200	IHC	NO
Non-small cell lung cancer	60	IHC, RT-PCR	NO
Non-small cell lung cancer	84	IHC	Yes
Non-small cell lung cancer	160	ISH	Yes
Cervical carcinoma	175	IHC	Yes
Cervical adenocarcinoma	53	IHC	NO
Ovarian serous carcinoma	442	IHC, RT-PCR, WB	Yes
Head and neck squamous cell carcinoma	52	IHC	Yes
Oropharyngeal squamous cell carcinoma	61	IHC	NO
Bladder cancer	157	IHC	Yes
Colorectal cancer	288	IHC	Yes
Colorectal cancer metastases	35	IHC	NO
Mesothelioma	29	IHC	Yes
Esophageal adenocarcinoma	145	IHC	Yes
Gastric cancer	166	IHC	Yes

IHC: Immunohistochemistry; RT-PCR: Reverse transcriptase PCR; WB: wester blotting; ISH: in situ hybridization

- มะเร็งต่อมลูกหมาก

การศึกษาผลของ celecoxib ในเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก 3 ชนิดคือ LNCaP (wild type p53), PC3 (null p53) และ DU145 (mutated p53) พบว่า celecoxib สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากได้เป็นอย่างดีตามความเข้มข้นและระยะเวลาที่ได้รับ โดยเฉพาะเซลล์ที่มีการทำงานของ p53 แบบ wild type³³ โดยเซลล์มะเร็งชนิด PC3 (null p53) ไม่มีการตายของเซลล์มะเร็งเกิดขึ้นเมื่อได้รับยา celecoxib แสดงว่าการทำงานของยา celecoxib จะยับยั้งการทำงานได้ ต้องอาศัยบทบาทของโปรตีน p53 ร่วมด้วย

คนไข้มะเร็งต่อมลูกหมากชนิด castration-resistant metastatic prostate cancer (CRPC) ที่มีการตัดต่อมลูกหมากออกไปแล้ว อายุ 70 ปี ได้รับการรักษาด้วยยา dexamethasone, celecoxib และ lenalidomide คนไข้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นเนื่องจากเกิดอาการข้างเคียงจากยาได้น้อย คือ เกิดอาการ Cushing's syndrome เป็นพิษต่อเซลล์เม็ดเลือดในระดับที่ต่ำ และไม่พบอาการของโรคเป็นระยะเวลา 33 เดือน³⁴ จากการศึกษาของ Pruthi และคณะในปี 2006³⁵ พบว่า celecoxib สามารถลดปริมาณ prostate-specific antigen (PSA) ในคนไข้มะเร็งต่อมลูกหมาก เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ celecoxib

- มะเร็งตับอ่อน

การศึกษาของ Ding และคณะในปี 2011³⁶ พบว่าเซลล์มะเร็งตับอ่อนชนิด SW1990 เมื่อได้รับยา celecoxib สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ตามระยะเวลาและความเข้มข้นของยาที่ได้รับ และเมื่อให้ร่วมกับ MK886 ที่ยับยั้งเอนไซม์ lipoxygenase (LOX) จะสามารถกระตุ้นทำให้เซลล์ตายเพิ่มขึ้น ผ่านกลไกการแสดงออกของ Erk1/2 และการยับยั้ง LBT4 receptor และ VEGF

การศึกษาผลของ celecoxib ในการเพิ่มฤทธิ์ของยาเคมีบำบัดชนิด sorafenib ในเซลล์มะเร็งตับอ่อน 4 ชนิดคือ BxPC-3, MIAPaCa-2, PANC-1 และ AsPC-1 ซึ่งประเมินได้จากค่า combination index (CI) พบว่าเซลล์มะเร็งเมื่อได้รับ sorafenib ร่วมกับ celecoxib เซลล์มะเร็งมีการตายเพิ่มมากขึ้นและลดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ทำให้เซลล์มะเร็งหยุดการแบ่งตัวที่ระยะ G0/G1 phase กระตุ้นการตายของเซลล์แบบอะพอพโตซิสผ่านกลไกการยับยั้ง p21(WAF1/Cip1)³⁷

- มะเร็งตับ

มีการศึกษาใน nude mice โดยการฉีดเซลล์มะเร็งชนิด HepG2, BEL7402 และ SMMC7721 เข้าตัวหนูเพื่อวัดขนาดของก้อนมะเร็ง เปรียบเทียบการทำงานของ

ยาเคมีบำบัดคือ doxorubicin 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมและ celecoxib 300 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เป็นเวลา 23 วัน พบว่า celecoxib สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งชนิด HepG2 และ BEL7402 แต่ไม่มีผลต่อ SMMC7721 พบว่า celecoxib มีผลยับยั้งผ่านการลดลงของ proliferating cell nuclear antigen (PCNA) และ C-Met³⁸

การศึกษาทางคลินิกของ Bassiouny และคณะ³⁹ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบผลของยาเคมีบำบัด 2 กลุ่มคือ 750 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ 5-FU 100 มิลลิกรัมต่อวัน cyclophosphamide และ 400 มิลลิกรัมต่อวัน celecoxib และ 5-FU, cyclophosphamide พบว่า คนไข้ที่ได้รับยา 3 ชนิดมีประสิทธิภาพสูงกว่าการได้รับยา 2 ชนิด และยังพบว่า celecoxib มีผลลด P-glycoprotein กระตุ้น caspase-3 ทำให้ลดขนาดของก้อนมะเร็งลง ลดปริมาณ VEGF และ bFGF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ความปลอดภัยในการใช้ยา NSAIDs ในระยะยาว

ยา NSAIDs ทำให้ปริมาณ PGs ลดลง ดังนั้นอาการข้างเคียงจากการใช้ยาจะเป็นผลมาจากปริมาณ PGs ภายในร่างกายที่ลดลง ยา NSAIDs ที่ออกฤทธิ์ไม่จำเพาะต่อการยับยั้งเอนไซม์ COXs ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อไตได้เท่ากับยาที่จำเพาะต่อ COX2 รายงานพบว่าคนไข้มีการระคายเคืองกระเพาะอาหารสูง มีแผลในกระเพาะอาหารประมาณ 15-30% ในการศึกษาความปลอดภัยของยา rofecoxib เปรียบเทียบกับ naproxen ในคนไข้ข้ออักเสบรูมาตอยด์หรือ VIGOR study พบว่า คนไข้ที่ได้รับ rofecoxib มีรายงานการเกิดแผลในกระเพาะอาหารน้อยกว่า naproxen ประมาณ 3%⁴⁰

การใช้ยากลุ่ม COX2 inhibitors เช่น rofecoxib, celecoxib และ valdecoxib พบความสัมพันธ์กับการเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับหัวใจการศึกษา VIGOR study และ APPROVe study พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเพิ่มจาก 0.1% เป็น 0.4% ในการศึกษา APPROVe study⁴¹ เป็นการศึกษาในคนไข้ที่มีประวัติเป็นมะเร็งลำไส้ที่ได้รับ rofecoxib ยาลดความเสี่ยงในการกลับมาเป็นโรคมะเร็งอีกครั้ง แต่มีผลในการเกิดความเป็นพิษต่อหัวใจมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก 0.9% เป็น 2.4% APC study พบว่า celecoxib เพิ่มความเป็นพิษต่อหัวใจ 0.7% จากกลุ่มหลอก 0.1%⁴² ซึ่งอาจจะต้องระวังในการใช้รักษาเพราะอาจจะเกิดสาเหตุทำให้คนไข้เสียชีวิตได้ง่าย

สรุป

เอนไซม์ COXs เป็นเอนไซม์ที่มีความสำคัญในการสร้างสาร PGs ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมความสมดุลภายในร่างกาย

เกี่ยวข้องกับการเกิดกระบวนการอักเสบ และมะเร็งภายในร่างกายอีกด้วย ดังนั้นจึงได้มีการศึกษาถึงผลของยากลุ่มNSAIDsมาใช้ในการรักษามะเร็งที่มีการเพิ่มแสดงออกของเอนไซม์ COXs ทำให้การรักษามะเร็งมีประสิทธิภาพและคาดว่าจะสามารถยืดอายุของคนไข้โรคมะเร็งต่างๆ เหล่านี้ได้

ยากลุ่ม NSAIDs สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง การสร้างหลอดเลือดใหม่ การรุกรานเซลล์ข้างเคียง และการแพร่ไปสู่อวัยวะที่อยู่ใกล้เคียง ผลการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าคนไข้ที่มีการแสดงออกของเอนไซม์ COX2สูงจะตอบสนองต่อการใช้ยากลุ่ม NSAIDsได้ดีโดยเฉพาะ celecoxib มากกว่ากลุ่มที่มีการแสดงออกของเอนไซม์ COX2ต่ำ ทำให้อัตราการรอดชีวิตของคนไข้กลุ่มนี้สูงขึ้น เมื่อให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดทำให้ยืดอายุของคนไข้ได้ดีกว่าคนไข้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดอย่างเดียว

จากการรวบรวมงานวิจัยในครั้งนี้สามารถสรุปได้ว่ามีแนวโน้มที่จะนำยากลุ่ม NSAIDsมาใช้ในการรักษาในคนไข้มะเร็งชนิดต่างๆ ได้ โดยจะต้องมีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพในมะเร็งแต่ละชนิดให้ละเอียดมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Cyclooxygenase 2: a molecular target for cancer prevention and treatment. *Trends Pharmacol Sci.* 2003 Feb;24(2):96-102.
- Smith CJ, Morrow JD, Roberts LJ, 2nd, Marnett LJ. Differentiation of monocytoid THP-1 cells with phorbol ester induces expression of prostaglandin endoperoxide synthase-1 (COX-1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1993 Apr 30;192(2):787-93.
- Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene.* 1999 Dec 20;18(55):7908-16.
- Williams CS, Smalley W, DuBois RN. Aspirin use and potential mechanisms for colorectal cancer prevention. *J Clin Invest.* 1997 Sep 15;100(6):1325-9.
- Turini ME, DuBois RN. Cyclooxygenase-2: a therapeutic target. *Annu Rev Med.* 2002;53:35-57.
- Bonizzi G, Karin M. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol.* 2004 Jun;25(6):280-8.
- Baldwin AS. Control of oncogenesis and cancer therapy resistance by the transcription factor NF-kappaB. *J Clin Invest.* 2001 Feb;107(3):241-6.
- Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene.* 1999 Nov 22;18(49):6853-66.
- Vandoros GP, Konstantinopoulos PA, Sotiropoulou-Bonikou G, Kominea A, Papachristou GI, Karamouzis MV, et al. PPAR-gamma is expressed and NF-kB pathway is activated and correlates positively with COX-2 expression in stromal myofibroblasts surrounding colon adenocarcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006 Feb;132(2):76-84.
- Sawhney M, Rohatgi N, Kaur J, Shishodia S, Sethi G, Gupta SD, et al. Expression of NF-kappa B parallels COX-2 expression in oral precancer and cancer: association with smokeless tobacco. *Int J Cancer.* 2007 Jun 15;120(12):2545-56.
- Hsiao JR, Jin YT, Tsai ST, Shiau AL, Wu CL, Su WC. Constitutive activation of STAT3 and STAT5 is present in the majority of nasopharyngeal carcinoma and correlates with better prognosis. *Br J Cancer.* 2003 Jul 21;89(2):344-9.
- Iwamaru A, Szymanski S, Iwado E, Aoki H, Yokoyama T, Fokt I, et al. A novel inhibitor of the STAT3 pathway induces apoptosis in malignant glioma cells both in vitro and in vivo. *Oncogene.* 2007 Apr 12;26(17):2435-44.
- Khoury JD, Medeiros LJ, Rassidakis GZ, Yared MA, Tsioli P, Leventaki V, et al. Differential expression and clinical significance of tyrosine-phosphorylated STAT3 in ALK+ and ALK- anaplastic large cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2003 Sep 1;9(10 Pt 1):3692-9.
- Schaefer LK, Menter DG, Schaefer TS. Activation of stat3 and stat1 DNA binding and transcriptional activity in human brain tumour cell lines by gp130 cytokines. *Cell Signal.* 2000 Mar;12(3):143-51.
- Huang SP, Wu MS, Shun CT, Wang HP, Hsieh CY, Kuo ML, et al. Cyclooxygenase-2 increases hypoxia-inducible factor-1 and vascular endothelial growth factor to promote angiogenesis in gastric carcinoma. *J Biomed Sci.* 2005;12(1):229-41.
- Joseph PD, Chiu AL, Eling TE. Prostaglandin H synthase-dependent mutagenic activation of benzidine

- in a *Salmonella typhimurium* Ames tester strain possessing elevated N-acetyltransferase levels. *Cancer Res.* 1989 Feb 15;49(4):853-6.
17. de Groot DJ, de Vries EG, Groen HJ, de Jong S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs to potentiate chemotherapy effects: from lab to clinic. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007 Jan;61(1):52-69.
 18. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008 Jul 24;454(7203):436-44.
 19. Eling TE, Thompson DC, Foureman GL, Curtis JF, Hughes MF. Prostaglandin H synthase and xenobiotic oxidation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1990; 30:1-45.
 20. Wiese FW, Thompson PA, Kadlubar FF. Carcinogen substrate specificity of human COX-1 and COX-2. *Carcinogenesis.* 2001 Jan;22(1):5-10.
 21. Muller-Decker K, Neufang G, Berger I, Neumann M, Marks F, Furstenberger G. Transgenic cyclooxygenase-2 overexpression sensitizes mouse skin for carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Sep 17;99(19):12483-8.
 22. 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 Nov 29;87(5):803-9.
 23. Dannenberg AJ, Lippman SM, Mann JR, Subbaramaiah K, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 and epidermal growth factor receptor: pharmacologic targets for chemoprevention. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 10;23(2):254-66.
 24. 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 Jan 15;58(2):362-6.
 25. Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 Aug 15;89(16):7384-8.
 26. Williams CS, Tsujii M, Reese J, Dey SK, DuBois RN. Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest.* 2000 Jun;105(11):1589-94.
 27. Tsujii M, Kawano S, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Apr 1;94(7):3336-40.
 28. Attiga FA, Fernandez PM, Weeraratna AT, Manyak MJ, Patierno SR. Inhibitors of prostaglandin synthesis inhibit human prostate tumor cell invasiveness and reduce the release of matrix metalloproteinases. *Cancer Res.* 2000 Aug 15;60(16):4629-37.
 29. Saez E, Tontonoz P, Nelson MC, Alvarez JG, Ming UT, Baird SM, et al. Activators of the nuclear receptor PPARgamma enhance colon polyp formation. *Nat Med.* 1998 Sep;4(9):1058-61.
 30. Meade EA, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Peroxisome proliferators enhance cyclooxygenase-2 expression in epithelial cells. *J Biol Chem.* 1999 Mar 19;274(12):8328-34.
 31. Kato M, Nishida S, Kitasato H, Sakata N, Kawai S. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes. *J Pharm Pharmacol.* 2001 Dec;53(12):1679-85.
 32. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Jun 22;96(13):7563-8.
 33. Katkoori V, Manne K, Vital-Reyes V, Rodriguez-Burford C, Shanmugam C, Sthanam M, et al. Selective COX-2 inhibitor (celecoxib) decreases cellular growth in prostate cancer cell lines independent of p53. *Biotech Histochem.* 2013 Jan;88(1):38-46.
 34. Marschner N, Zaiss M. Long-term disease stabilization in a patient with castration-resistant metastatic prostate cancer by the addition of lenalidomide to low-dose dexamethasone and celecoxib. *Onkologie.* 2012;35(5):279-82.
 35. Pruthi RS, Derksen JE, Moore D, Carson CC, Grigson G, Watkins C, et al. Phase II trial of celecoxib in prostate-specific antigen recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy or radical prostatectomy.

- Clin Cancer Res. 2006 Apr 1;12(7 Pt 1):2172-7.
36. Ding X, Zhu C, Qiang H, Zhou X, Zhou G. Enhancing antitumor effects in pancreatic cancer cells by combined use of COX-2 and 5-LOX inhibitors. *Biomed Pharmacother*. 2011 Oct;65(7):486-90.
 37. Rosendahl AH, Gundewar C, Said K, Karnevi E, Andersson R. Celecoxib synergizes human pancreatic ductal adenocarcinoma cells to sorafenib-induced growth inhibition. *Pancreatology*. 2012 May-Jun; 12(3):219-26.
 38. Yin J, Liu B, Li B, Liu Z, Xie X, Lv Z, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib attenuates hepatocellular carcinoma growth and c-Met expression in an orthotopic mouse model. *Oncol Res*. 2011;19 (3-4):131-9.
 39. Bassiouny AR, Zaky A, Neenaa HM. Synergistic effect of celecoxib on 5-fluorouracil-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma patients. *Ann Hepatol*. 2010 Oct-Dec;9(4):410-8.
 40. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Nov 23;343(21):1520-8, 2 p following 8.
 41. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1092-102.
 42. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1071-80.