

Niesteroidowe leki przeciwzapalne w profilaktyce i leczeniu nowotworów jelita grubego

Natalia Kmiec, Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz, Jacek Jassem

Badania doświadczalne, epidemiologiczne metaanalizy oraz badania kliniczne z randomizacją wskazują na przeciwnowotworowe właściwości niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Mechanizm działania przeciwnowotworowego NLPZ może polegać na zahamowaniu aktywności cyklooksygenazy-2 (COX-2) oraz zmniejszeniu wytwarzania prostaglandyny E₂, która odgrywa istotną rolę w patomechanizmach stanów zapalnych oraz wydaje się sprzyjać karcynogenezie. W wielu badaniach epidemiologicznych wykazano, że długotrwałe przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA), niespecyficznego inhibitora COX-1 i COX-2, zmniejsza zapadalność i umieralność z powodu raka jelita grubego (RJG) oraz zmniejsza częstość występowania polipów gruczolakowatych w jelicie grubym. W badaniach III fazy stwierdzono, że sulindak i celekoksyb, selektywne inhibitory COX-2, hamują wzrost polipów gruczolakowatych oraz powodują regresję istniejących polipów u chorych z rodzinną polipowością gruczolakowatą. Korzystnym czynnikiem predykcyjnym dla przeciwnowotworowego działania ASA może się okazać mutacja genu *PIK3CA* w komórkach guza. Przewlekłe przyjmowanie NLPZ, w szczególności selektywnych inhibitorów COX-2, wiąże się jednak z poważnymi działaniami niepożądanymi, głównie ze zwiększonym ryzykiem krwawień z przewodu pokarmowego, co ogranicza ich rutynowe stosowanie w pierwotnej profilaktyce. Opracowanie nowych grup leków hamujących aktywność cyklooksygenazy oraz dalsze postępy w biologii molekularnej stwarzają jednak nadzieję na wyselekcjonowanie chorych, którzy będą mogli odnieść szczególną korzyść z farmakologicznej profilaktyki raka jelita grubego i innych nowotworów.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention and treatment of colorectal cancer

Numerous experimental, epidemiological and clinical studies suggest that non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may exert anticancer activity. This effect may result from the inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) activity and reduced production of prostaglandin E₂, which has an important role in the pathogenesis of inflammation and promotion/progression of human cancers. Many epidemiological studies have shown that long-term use of acetylosalicylic acid reduced the incidence and mortality from colorectal cancer (CRC) and lowered the incidence of adenomatous polyps in the colon. In phase III studies, two selective COX-2 inhibitors, sulindac and celecoxib, were found to inhibit the growth of adenomatous polyps and cause regression of existing polyps in patients with familial adenomatous polyposis. A specific biomarker of acetylosalicylic acid anticancer activity in CRC may prove to be a mutation in *PIK3CA* gene. The chronic use of NSAIDs, especially selective COX-2 inhibitors, for CRC prevention is limited due to their side effects, in particular digestive tract bleeding. However, the development of new types of drugs and progress of molecular biology, will probably allow selection of best candidates for personalized NSAIDs chemoprevention of CRC and others malignancies.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2014; 64, 2: 175–179

Słowa kluczowe: farmakologiczna profilaktyka, rak jelita grubego, NLPZ, inhibitory COX-2, *PIK3CA*

Key words: chemoprevention, colorectal cancer, NSAIDs, COX-2 inhibitors, *PIK3CA*

Wstęp

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) to duża grupa preparatów o różnorodnej budowie chemicznej oraz różnorodnych zastosowaniach terapeutycznych. Wykazują one działanie przeciwzapalne, przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, antyagregacyjne (przede wszystkim należący do tzw. klasycznych NLPZ kwas acetylosalicylowy) oraz, potwierdzone licznymi badaniami, działanie przeciwnowotworowe. Badania prowadzone na początku lat 70. XX wieku przez Johna Vane'a wykazały, że mechanizm ich działania polega głównie na zahamowaniu syntezy prostaglandyn (PG) poprzez blokowanie aktywności enzymu cyklooksygenazy [1]. Enzym ten katalizuje kluczową reakcję powstawania z kwasu arachidonowego, stanowiącego składnik fosfolipidów błon komórkowych, jego krótko żyjącego metabolitu — prostaglandyny H₂ (PGH₂). Na drodze dalszych przemian powstają z niego inne prostaglandyny, takie jak PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ (czyli prostacyklina oraz tromboksan — TXB₂). Za swoje odkrycie John Vane został w 1982 roku uhonorowany Nagrodą Nobla.

Enzym cyklooksygenazy (COX) występuje w dwóch izoformach [2]. Cyklooksygenaza-1 (COX-1) jest formą konstytutywną, odgrywającą ważną rolę w procesach fizjologicznych, takich jak cytoprotekcja w obrębie przewodu pokarmowego, utrzymanie prawidłowego przepływu krwi przez nerki czy też agregacja płytek krwi [3]. Z kolei cyklooksygenaza-2 (COX-2) jest enzymem indukowanym przez cytokiny, mediatory prozapalne oraz czynniki wzrostu, odpowiada za rozwój reakcji zapalnej i uczestniczy w kancerogenezie [4]. W warunkach patologicznych, np. w stanach zapalnych, nadmierne wytwarzanie niektórych prostaglandyn, szczególnie PGE₂, odpowiedzialne jest za szereg typowych objawów zapalenia, takich jak gorączka, obrzęk i ból. Dzięki hamowaniu przez NLPZ aktywności cyklooksygenaz, a tym samym powstawaniu ww. prostanoidów, preparaty te od lat 70. XX wieku zyskały szerokie zastosowanie, głównie jako leki przeciwzapalne i przeciwbólowe. Równocześnie jednak ich nadmierne stosowanie obciążone jest ryzykiem poważnych działań niepożądanych, z których najpoważniejsze to choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy z towarzyszącymi jej krwawieniami z przewodu pokarmowego. Obydwie cyklooksygenazy inicjują powstawanie biologicznie ważnych prostanoidów, które poprzez modulację szlaków sygnałowych w komórkach mogą wpływać na różnicowanie komórek, ich proliferację, apoptozę oraz adhezję [5]. NLPZ różnią się zdolnością hamowania COX-1 i COX-2 w zależności od stężenia i od tkanki, w której działają. Na przykład kwas acetylosalicylowy (ASA) podawany w małych dawkach (50–100 mg dziennie) należy do leków swoiście hamujących COX-1 w płytkach krwi, co zapobiega ich agregacji poprzez zahamowanie syntezy tromboksanu. Z kolei wyższe dawki

ASA hamują aktywność COX-2 w surowicy krwi [6, 7]. Inne klasyczne NLPZ, takie jak ibuprofen, sulindak oraz indometacyna, hamują nieswoiście w podobnym zakresie zarówno COX-1, jak i COX-2. Natomiast nowsze NLPZ, zwane koksymbami (np. celekoksyb czy rofekoksyb), wybiórczo hamują COX-2 [8, 9], co silnie zwiększa ich działanie przeciwzapalne.

Udział prostanoidów w karcynogenezie w obrębie jelita grubego

Pierwsze obserwacje wskazujące na potencjalną rolę prostanoidów w procesie nowotworzenia pochodzą sprzed blisko 40 lat, kiedy zaobserwowano znacznie wyższe stężenie prostaglandyny E₂ w komórkach raka jelita grubego w porównaniu z otaczającą tkanką zdrową [10]. Wykazano też zwiększoną ekspresję COX-2 w komórkach nowotworów pochodzenia nabłonkowego, m.in. w raku jelita grubego oraz w komórkach gruczolaka jelita grubego [11]. Wydaje się, że szlak przemian kwasu arachidonowego związany z syntezą prostaglandyn, zwłaszcza prostaglandyny E₂, może odgrywać istotną rolę w promocji i progresji nowotworów u człowieka. Sugeruje się, że zwiększonej aktywności COX-2 i zwiększonemu wytwarzaniu prostaglandyn towarzyszą: zwiększona proliferacja komórek, zahamowanie apoptozy, immunosupresja układu odpornościowego gospodarza, pobudzenie neoangiogenezy w obrębie guza, zwiększona inwazyjność komórek oraz zwiększony potencjał do tworzenia przerzutów [12].

Wspomniane kluczowe obserwacje Bennetta i wsp. [10], sugerujące udział prostaglandyn w procesie karcynogenezy w obrębie jelita grubego, stały się punktem wyjścia do przedstawienia przez tych autorów oraz Jaffe'a [13] hipotezy o działaniu przeciwnowotworowym NLPZ. W 1983 r. Pollard i Luckert [14] wykazali efekt ochronny indometacyny w doświadczalnym modelu chemicznie indukowanego raka jelita grubego (RJG). Po dwudziestu tygodniach stosowania leku zaobserwowano znaczne zmniejszenie liczby oraz rozmiarów guzów nowotworowych w porównaniu z kontrolną grupą zwierząt. Ograniczenie tempa wzrostu guza osiągnięto również po zastosowaniu ASA, piroksykamu oraz ibuprofenu u myszy, którym wszczepiano komórki gruczolakoraka jelita grubego [15–17]. Późniejsze badania wykazały, że w farmakologicznej profilaktyce indukowanego raka jelita grubego w modelach zwierzęcych skuteczne są nie tylko klasyczne NLPZ, ale także selektywne inhibitory COX-2. Celekoksyb zmniejszał częstość występowania oraz liczbę wszystkich gruczolaków i gruczolakoraków jelita grubego o odpowiednio 93% oraz 97% [18]. U specjalnie przygotowanego szczepu myszy z polipowatością gruczolakowatą celekoksyb i rofekoksyb znacząco zmniejszały zarówno liczbę, jak i rozmiary guzów nowotworowych w porównaniu z grupą kontrolną [19, 20].

Najważniejsze badania kliniczne III fazy z zastosowaniem NLPZ w profilaktyce rodzinnej gruczolakowatości, gruczolaków i raka jelita grubego

Obiecujące wyniki prac doświadczalnych dały początek badaniom klinicznym, których celem była ocena przeciwnowotworowego działania NLPZ. W 1983 r. Waddell i Loughry [21] zastosowali sulindak u czterech chorych z rodzinną polipowością jelita grubego (FAP) i po roku uzyskali ich całkowitą regresję. W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy Labayle i wsp. [22] w wyniku leczenia sulindakiem w dawce 300 mg/dobę przez 8 miesięcy uzyskali w grupie 10 chorych na FAP 6 całkowitych i 3 częściowe remisje. Podobne efekty z użyciem sulindaku uzyskali Giardiello i wsp. [23], przy czym przerwanie terapii związane było ze wzrostem liczby oraz rozmiarów polipów w jelicie grubym. W innym podwójnie zaślepionym badaniu III fazy zastosowanie 400 mg celekoksylu 2 razy na dobę przez 6 miesięcy związane było ze znacznym zmniejszeniem liczby polipów w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odpowiednio o 28% i 4,5%, $p = 0,003$) [24], natomiast przy dawce 100 mg/dobę różnica ta (odpowiednio 11,9% i 4,5%) nie była znamienna statystycznie ($p = 0,33$).

Wyniki badań doświadczalnych oraz klinicznych potwierdzają też liczne analizy epidemiologiczne. Już w 1988 r. Kune i wsp. [25] w grupie obejmującej 1442 chorych wykazały, że regularne przyjmowanie ASA zmniejszało zapadalność i umieralność z powodu RJG. W innej analizie względne ryzyko (RR) zgonu z powodu RJG w grupie mężczyzn i kobiet, którzy systematycznie przyjmowali ASA przez co najmniej rok, wyniosło odpowiednio 0,62 (95% CI 0,40–0,89) oraz 0,58 (95% CI 0,37–0,90) [26]. Inna analiza badań kliniczno-kontrolnych potwierdziła zmniejszoną częstość występowania polipów gruczolakowych w jelicie grubym po 5 latach stosowania ASA oraz innych NLPZ (iloraz szans [OR] = 0,60, 95% CI 0,32–1,14) [27]. W prospektywnym badaniu stosowanie NLPZ innych niż ASA przez co najmniej rok zmniejszyło o 40% ryzyko wystąpienia gruczolaków jelita grubego (RR = 0,6, 95% CI 0,4–0,9) [28] i efekt ten utrzymywał się jeszcze przez rok od zakończenia leczenia. Ryzyko rozwoju gruczolaków jelita grubego zmniejszało się także podczas długotrwałego przyjmowania ASA w dawce 300 mg/dobę (RR = 0,6, 95% CI 0,4–1,0) [28], natomiast wpływ niższych dawek tego leku (75 mg i 150 mg) nie był tak silnie zaznaczony.

ASA i jego udział w profilaktyce chorób nowotworowych, a zwłaszcza RJG, jest od kilkunastu lat przedmiotem wielu badań klinicznych. Badanie kohortowe przeprowadzone w latach 1997–2006 w Wielkiej Brytanii na grupie 2990 chorych na RJG wykazało, że stosowanie ASA po rozpoznaniu nowotworu (1340 chorych) związane było zarówno z niższym ryzykiem zgonu (HR = 0,67, 95% CI 0,57–0,79, $p < 0,001$), jak i zgonu z powodu RJG (HR = 0,58, 95% CI 0,45–0,75, $p < 0,001$) [29].

Algra i Rothwell [30] dokonali szczegółowej metaanalizy badań kliniczno-kontrolnych (BKK) oraz kohortowych z lat 1950–2011, obejmujących łącznie 330 tysięcy chorych na RJG, u których oceniano zależność między stosowaniem ASA a ryzykiem wystąpienia RJG. W analizie uwzględniono częstość stosowania ASA (codziennie, 3–6 razy w tygodniu, mniej niż 2 razy w tygodniu), czas przyjmowania leku (mniej niż 5 lat; co najmniej 5 lat) oraz dawki (mniej niż 100 mg, 100–299 mg, co najmniej 300 mg). W łącznej analizie 6 badań z randomizacją codzienne przyjmowanie ASA związane było ze zmniejszeniem 20-letniego ryzyka zgonu z powodu RJG o 42% (OR = 0,58, 95% CI 0,44–0,78). Ten efekt był jeszcze silniejszy po wyłączeniu z tej grupy chorych, którzy przyjmowali ASA przez mniej niż 5 lat (OR = 0,55, 95% CI 0,41–0,76). W 26 BKK jakakolwiek ekspozycja na ASA wiązała się z obniżeniem ryzyka zachorowania na RJG o 33% (OR = 0,67, 95% CI 0,60–0,74), natomiast w 17 badaniach, w których aspiryna była przyjmowana regularnie — o 38% (OR = 0,62, 95% CI 0,58–0,67). Wyniki BKK oceniające wpływ aspiryny na ryzyko występowania poszczególnych nowotworów były zgodne z wynikami badań z randomizacją, przy czym największa zgodność dotyczyła nowotworów przewodu pokarmowego (BKK, OR = 0,62, 95% CI 0,55–0,70, $p < 0,0001$; 41 prac; badania z randomizacją, OR = 0,54, 95% CI 0,42–0,70, $p < 0,0001$). Obok zmniejszenia ryzyka wystąpienia nowotworu stwierdzono także zmniejszenie odsetka chorych, u których doszło do rozsiewu nowotworu, np. w przypadku RJG o 66% [30].

Inna analiza, tym razem krótkoterminowa, weryfikująca ryzyko oraz korzyści ze stosowania ASA, objęła 51 badań z randomizacją [31]. We wszystkich badaniach oceniono częstość zgonów z powodu nowotworu, z przyczyn naczyniowych oraz z innych przyczyn u osób przyjmujących lek codziennie. Ponadto w 34 badaniach z udziałem 69 224 chorych otrzymujących małe dawki ASA w profilaktyce pierwotnej oceniono częstość występowania nowotworów, poważnych zdarzeń naczyniowych oraz krwawień pozaczaszkowych z uwzględnieniem wieku, płci oraz liczby wypalanych papierosów. Stosowanie ASA wiązało się ze zmniejszeniem liczby zgonów z powodu nowotworu w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 562 i 664, OR = 0,85, 95% CI 0,76–0,96, $p = 0,008$), co było szczególnie widoczne po 5 latach regularnego przyjmowania leku (odpowiednio 92 i 145, OR 0,63, 95% CI 0,49–0,82, $p = 0,0005$). Najbardziej znamienne obniżenie ryzyka zgonu obserwowano u chorych na RJG. W 6 badaniach, obejmujących 35 535 chorych, codzienne stosowanie małych dawek ASA przez ponad 3 lata zmniejszało względne ryzyko zachorowania na raka o 24%, niezależnie od płci, wieku oraz palenia tytoniu. Dodatkowo stwierdzono, że stosowanie ASA w dziennej dawce ≥ 75 mg, zwłaszcza w przypadku RJG, zapobiega wystąpieniu przerzutów do narządów odległych. Zmniejszonemu ryzyku poważnych zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego

(zawał serca, udar mózgu) związanemu z przyjmowaniem ASA towarzyszyło jednak zwiększone ryzyko poważnych krwawień, które zmniejszało się z czasem.

Istotnym problemem w profilaktycznym stosowaniu ASA był dotychczas brak predykcyjnych czynników, pozwalających wskazać chorych, którzy mogą odnieść największą korzyść z leczenia. W tym kontekście ciekawe są opublikowane niedawno wyniki badania Liao i wsp. [32], wskazujące na szczególnie korzystny wpływ stosowania ASA w podgrupie chorych na RJG z obecnością swoistej mutacji kinazy fosfotydylo-3-inozytolu (*PIK3CA*) w komórkach nowotworu. PI3K odgrywa istotną rolę na szlakach sygnałowych związanych z prawidłowym rozwojem komórek oraz w procesie kancerogenezy [33], a mutacja w genie *PIK3CA* występuje u około 15–20% chorych na RJG [34]. Do badania włączono 964 chorych na RJG, w tym 161 z mutacją i 803 bez mutacji *PIK3CA* [32]. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 153 miesiące u chorych z obecnością mutacji *PIK3CA* regularne stosowanie ASA po rozpoznaniu RJG związane było ze znacząco dłuższym przeżyciem (w analizie wieloczynnikowej HR 0,18, 95% CI 0,06–0,61, $p < 0,001$) i tylko 2 spośród 62 chorych (3%) zmarło w ciągu 5 lat od rozpoznania. Równocześnie przyjmowanie ASA przez chorych bez mutacji *PIK3CA* nie miało wpływu na czas przeżycia. Badania doświadczalne sugerują, że zahamowanie COX-2 przez diklofenak [35] lub ASA [36] zmniejsza aktywność PI3K, co prowadzi do zahamowania wzrostu komórek nowotworowych oraz indukcji ich apoptozy.

Rozwój badań nad mechanizmem działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz zwiększająca się dostępność selektywnych inhibitorów COX-2 pozwoliły na prowadzenie licznych badań klinicznych nad potencjalną skutecznością tej grupy leków w profilaktyce RJG.

W dużym badaniu 2035 chorych z rodzinną polipowatością gruczolakowatą (FAP), poddanych kolonoskopii przed rozpoczęciem badania w celu usunięcia istniejących gruczolaków, zostało losowo przydzielonych do leczenia selektywnym inhibitorem COX-2, celekoksybem w dawce 200 lub 400 mg dwa razy dziennie lub do placebo [37]. Stosowanie celekoksybu związane było — ze względny zmniejszeniem o 45% ryzyka nawrotu polipów gruczolakowatych, w tym względny zmniejszeniem o 66% liczby polipów ze stwierdzoną dysplazją dużego stopnia [37]. W innym, podwójnie zaślepionym badaniu, oceniono skuteczność celekoksybu w pojedynczej dobowej dawce 400 mg przez 3 lata u chorych po usunięciu gruczolaków na początku badania. Po 5 latach obserwacji skumulowany udział nowych gruczolaków był znacząco niższy w grupie chorych otrzymujących celekoksyb w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 51,4% i 57,5%; $p < 0,001$) [38]. W grupie tej niższy był także udział nowych zaawansowanych gruczolaków (odpowiednio 10,0% i 13,8%; $p < 0,007$). Niespodziewanie jednak, po 2 latach od zakończenia leczenia w grupie cho-

rych przyjmujących celekoksyb występowanie nowych polipów było częstsze (HR = 1,66), a udział chorych z nowymi zaawansowanymi gruczolakami — znamienne wyższy (5% w porównaniu z 3,8% w grupie z placebo; $P = 0,0072$) [38]. W innym badaniu, z udziałem 2587 chorych na gruczolaki jelita grubego, po 3 latach stosowania innego selektywnego inhibitora COX-2 — rofekoksybu w pojedynczej dobowej dawce 25 mg, stwierdzono zmniejszenie liczby nowych gruczolaków o 24% oraz zaawansowanych gruczolaków o 28% [39].

Bezpieczeństwo przewlekłej terapii NLPZ

Rozważając możliwość stosowania NLPZ w profilaktyce RJG, nie można pominąć profilu bezpieczeństwa tych leków. Działania niepożądane klasycznych NLPZ: powstawanie nadżerek i owrzodzeń w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego, krwawienia z przewodu pokarmowego oraz uszkodzenie czynności nerek wynikają głównie z zahamowania konstytutywnej aktywności COX-1. W analizie przeprowadzonej przez Rothwella i wsp. [31] codzienne przyjmowanie ASA związane było ze zwiększonym ryzykiem krwawień z przewodu pokarmowego, które jednak zmniejszało się wraz z upływem czasu.

Z uwagi na mechanizm selektywnego hamowania COX-2 koksyby znacznie rzadziej niż klasyczne NLPZ powodują uszkodzenie przewodu pokarmowego, natomiast związane są z większym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru i śmierci sercowo-naczyniowej. Te działania niepożądane, wykazane w kilku omówionych wcześniej badaniach [37–39], przyczyniły się do ich przerwania.

Podsumowanie

Badania doświadczalne, epidemiologiczne metaanalizy oraz badania kliniczne jednoznacznie wskazują na zmniejszenie ryzyka zachorowania na RJG przy stosowaniu NLPZ, choć mechanizm tego zjawiska nie jest do końca wyjaśniony. ASA, czołowy przedstawiciel klasycznych NLPZ, stosowany regularnie po rozpoznaniu RJG zmniejsza umieralność całkowitą oraz spowodowaną tym nowotworem. Wykrycie mutacji *PIK3CA* w tkankach RJG może w przyszłości posłużyć jako czynnik ułatwiający kwalifikację chorych do profilaktycznego lub uzupełniającego stosowania ASA. Stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2, zwłaszcza celekoksybu i rofekoksybu, zmniejsza ryzyko rozwoju gruczolaków u chorych po wcześniejszym endoskopowym usunięciu polipów gruczolakowatych. Przewlekłe przyjmowanie NLPZ wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem krwawień z przewodu pokarmowego, a w przypadku koksybów — również poważnych powikłań sercowo-naczyniowych. Na podstawie dostępnej wiedzy nie można obecnie zalecać rutynowego stosowania NLPZ w profilaktyce RJG. Rozwój biologii molekularnej stwarza jednak nadzieję na wyselekcjonowanie

chorych, którzy mogliby odnieść szczególną korzyść z zastosowania tej metody.

Konflikt interesu: nie zgłoszono

Dr Natalia Kmieć

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii

Gdański Uniwersytet Medyczny

ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk

e-mail: natstr@gumed.edu.pl

Otrzymano: 16 sierpnia 2013 r.

Przyjęto do druku: 29 października 2013 r.

Piśmiennictwo

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biology* 1971; 231: 232–235.
2. Smith WL, Garavito RM, DeWitt D. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996; 271: 33157–33160.
3. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433–442.
4. Morrow JD, Roberts L. Lipid-derived autacoids. W: Hardman J, Limbird L (red). *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill 2001; 669–731.
5. Morrow JD, Roberts L. Lipid-derived autacoids. W: Hardman J, Limbird L (red). *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill 2001; 669–685.
6. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; 69: 1366–1372.
7. FitzGerald GA, Oates JA, Hawiger J i wsp. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest* 1983; 71: 678–688.
8. Peterson WL, Cryer B. COX-1-sparing NSAIDs — is the enthusiasm justified? *JAMA* 1999; 282: 1961–1963.
9. Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000; 355: 646–648.
10. Bennett A, Tacca MD, Stamford IF i wsp. Prostaglandin from tumours of human large bowel. *Br J Cancer* 1977; 35: 881–884.
11. DuBois RN, Radhika A, Reddy BS i wsp. Increased cyclooxygenase-2 levels in carcinogen-induced rat colonic tumors. *Gastroenterology* 1996; 110: 1259–1262.
12. Moshkowitz M, Arber N. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors in colorectal cancer prevention. *Am J Cancer* 2006; 5: 357–362.
13. Jaffe BM. Prostaglandins and cancer: an update. *Prostaglandins* 1974; 6: 453–461.
14. Pollard M, Luckert P. Treatment of chemically-induced intestinal cancers with indometacin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1981; 167: 161–164.
15. Hial V, Horakova A, Shaff RE. Alternation of tumour growth by aspirin and indometacin; studies with two transplantable tumours in mouse. *Eur J Pharmacol* 1976; 37: 367–376.
16. Ross DS. Piroxicam inhibits growth of an adenocarcinoma isograft in Fischer rats. *J Surg Res* 1988; 45: 249–253.
17. Pollard M, Luckert PH, Schmidt MA. The suppressive effect of piroxicam on autochthonous intestinal tumors in the rat. *Cancer Lett* 1983; 21: 57–61.
18. Kawamori T, Rao CV, Seibert K i wsp. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1998; 58: 409–412.
19. Jacoby RF, Seibert K, Cole CE i wsp. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib is a potent preventive and therapeutic agent in the min mouse model of adenomatous polyposis. *Cancer Res* 2000; 60: 5040–5044.
20. Oshima M, Murai N, Kargman S i wsp. Chemoprevention of intestinal polyposis in the Apc(delta)716 mouse by rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2001; 61: 1733–1740.
21. Waddell WR, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol* 1983; 24: 83–87.
22. Labayle D, Fischer D, Vielh P i wsp. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991; 101: 635–639.
23. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ i wsp. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1313–1316.
24. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK i wsp. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946–1952.
25. Kune G, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res* 1988; 48: 4399–4404.
26. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1593–1596.
27. Martinez M, McPherson RS, Levin B i wsp. Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal adenomatous polyps among endoscoped individuals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 703–707.
28. Garcia-Rodriguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced incidence of colorectal adenoma among long-term users of nonsteroidal antiinflammatory drugs: a pooled analysis of published studies and a new population-based study. *Epidemiology* 2000; 11: 376–381.
29. McCowan C, Munro AJ, Donnan PT i wsp. Use of aspirin post-diagnosis in a cohort of patients with colorectal cancer and its association with all-cause and colorectal cancer specific mortality. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1049–1057.
30. Algra A, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncology* 2012; 13: 518–527.
31. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG i wsp. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379: 1602–1612.
32. Liao X, Lochhead P, Nishihara R i wsp. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med* 2012; 367: 1596–1606.
33. Samuels Y, Wang Z, Ardelli A i wsp. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancer. *Science* 2004; 304: 554.
34. Liao X, Morikawa T, Lochhead P i wsp. Prognostic role of PIK3CA mutation in colorectal cancer: cohort study and literature review. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2257–2268.
35. Kaur J, Synal SN. PI3-kinase/Wnt association mediates COX-2/PGE(2) pathway to inhibit apoptosis in early stages of colon carcinogenesis: chemoprevention by diclofenac. *Tumour Biol* 2010; 31: 623–631.
36. Uddin S, Ahmed M, Hussain A i wsp. Cyclooxygenase-2 inhibition inhibits PI3K/AKT kinase activity in epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2010; 126: 382–394.
37. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG i wsp. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006; 355: 873–884.
38. Arber N, Spicak J, Rácz I i wsp. Five-year analysis of the prevention of colorectal sporadic adenomatous polyps trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1135–1146.
39. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS i wsp. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006; 131: 1674–1682.