

## Utilização dos AINEs seletivos para COX-2 na quimioprevenção do câncer de cabeça e pescoço

*Fernando Augusto Cervantes Garcia de SOUSA<sup>a</sup>, Thaís Cachutê PARADELLA<sup>b</sup>*

*Rosilene Fernandes da ROCHA<sup>c</sup>, Luiz Eduardo Blumer ROSA<sup>c</sup>*

<sup>a</sup>*Mestrando, Programa de Pós-Graduação em Biopatologia Bucal, Faculdade de Odontologia, UNESP, 12245-000 São José dos Campos - SP*

<sup>b</sup>*Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Biopatologia Bucal*

<sup>c</sup>*Departamento de Biociências e Diagnóstico Bucal, Faculdade de Odontologia, UNESP, 12245-000 São José dos Campos - SP*

Sousa FACG, Paradella TC, Rocha RF, Rosa LEB. The usage of COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in the Chemoprevention of head and neck cancer. Rev Odontol UNESP. 2005; 34(2): 85-9.

**Resumo:** Por mais de uma década, vários estudos vêm sugerindo o envolvimento da COX-2 no processo de carcinogênese. Entretanto, se por um lado ainda muito pouco se sabe sobre a importância clínica desse fato, por outro torna-se cada vez mais evidente a eficácia dos AINEs seletivos para COX-2 tanto na prevenção quanto no tratamento de diversos tipos de câncer. Nesse contexto, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma breve revisão a respeito da participação da COX-2 no tratamento de câncer de cabeça e pescoço, ressaltando a importância das drogas capazes de inibi-la na quimioprevenção da doença.

**Palavras-chave:** *Câncer de cabeça e pescoço; antiinflamatórios não esteroidais; ciclooxigenase; quimioprevenção.*

**Abstract:** Over decade, many studies have been suggesting the involvement of COX-2 in the carcinogenesis process. Little is known regarding the clinical importance of this factor. However, it becomes evident the effectiveness of COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prevent and treat of various types of cancer. Within this context, the present study has the goal to briefly review the participation of COX-2 in both the head and neck cancer, highlighting the importance of COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in chemoprevention these diseases.

**Keywords:** *Head and neck cancer; COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs; chemoprevention.*

### Introdução

Desde 1893, quando o químico alemão Felix Hoffman motivou a Bayer a produzir o ácido acetilsalicílico (AAS), os agentes antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) passaram a ser as drogas mais largamente prescritas e usadas em todo o mundo. Contudo, apesar do largo uso desses agentes, o seu mecanismo de ação só foi esclarecido quase um século depois, quando John Vane observou que os AINEs suprimem o processo inflamatório pela inibição da enzima ciclooxigenase, impedindo a síntese de prostaglandinas. Porém, somente em 1991, foi identificado um gene que codificava

uma segunda isoforma dessa enzima, então denominada ciclooxigenase-2, possibilitando o desenvolvimento de drogas mais seletivas e com menos efeitos adversos<sup>1</sup>.

Atualmente, existem duas isoformas conhecidas: a ciclooxigenase-1 (COX-1) e a ciclooxigenase-2 (COX-2). Ambas, embora apresentem a mesma função, pesos moleculares semelhantes e similaridade na seqüência de aminoácidos, são codificadas por genes diferentes<sup>8</sup>. Além disso, a COX-1 está presente em grande quantidade na maioria dos tecidos, enquanto a COX-2 aparece em níveis muito

baixos sob condições normais. Entretanto, em situação de dano tecidual, a COX-2 tem sua expressão aumentada por substâncias como mitógenos, citocinas e endotoxinas. Isso tem permitido afirmar que a COX-1 está relacionada com efeitos fisiológicos, responsáveis pela homeostase corporal, enquanto a COX-2 está associada a processos patológicos como a inflamação e o câncer<sup>27</sup>.

Sem dúvida, informações obtidas de diversos estudos epidemiológicos humanos, de modelos animais e de experimentos de cultura de células evidenciaram a participação da COX-2 no desenvolvimento de processos neoplásicos, abrindo a perspectiva de uso dos AINEs capazes de inibi-la na prevenção e no tratamento do câncer<sup>1</sup>, o que é bastante positivo, uma vez que esses antiinflamatórios possuem uma menor toxicidade em comparação com as drogas antineoplásicas usadas na atualidade. Nesse contexto, o presente trabalho tem com objetivo realizar uma breve revisão da literatura ressaltando a importância dos AINEs seletivos para COX-2 na quimioprevenção do câncer de cabeça e pescoço.

## Revisão da literatura

A partir de meados da década de 90, pesquisadores de diversos países passaram a estudar a expressão da COX-2 no processo de carcinogênese e a sua correlação com o prognóstico da doença. Tais pesquisadores observaram que os AINEs seletivos para COX-2 eram capazes de prevenir inúmeros tipos de câncer, como os de esôfago<sup>25</sup>, estômago<sup>5</sup>, pâncreas<sup>14,30</sup>, pulmão<sup>22,29</sup>, mama<sup>7,15,23</sup>, bexiga urinária<sup>6,18</sup>, próstata<sup>9,21</sup> e pele<sup>2,19,20</sup>.

Segundo Koki et al.<sup>10</sup> (1999), a COX-2 é expressa no câncer em 40% a 80% das células neoplásicas, sendo essa expressão mais intensa nestas do que nas células não-neoplásicas. Todavia, ainda existem muitas dúvidas a respeito da sua participação no desenvolvimento da doença. Dempke et al.<sup>3</sup> (2001) disseram acreditar que o aumento da expressão da COX-2 contribua com a carcinogênese de diversas maneiras, como por exemplo, pela formação de novos vasos sanguíneos, conversão de pró-carcinógenos em carcinógenos, inibição da apoptose, modulação da resposta inflamatória e imune, pelo acréscimo da síntese de prostaglandinas e aumento da capacidade invasiva das células neoplásicas.

Nishimura et al.<sup>17</sup> (1999) avaliaram os efeitos antineoplásicos de um inibidor seletivo da COX-2, o JTE-522, sobre as células KB. Estas consistem numa linhagem celular cultivada a partir de células extraídas de carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço. In vitro, o JTE-522 induziu um aumento das células na fase G1 do ciclo celular, suprimiu a produção do fator de crescimento derivado de plaquetas e inibiu a atividade da telomerase. In vivo, foram observados efeitos semelhantes sobre as células KB implantadas no flanco esquerdo de ratos, além de um acréscimo no número de células em apoptose e de uma menor formação de

vasos sanguíneos na periferia das lesões. Pôde-se concluir, portanto, que os efeitos antineoplásicos do JTE-522 foram causados por sua ação antiangiogênica e por sua capacidade de interromper o ciclo celular e suprimir a atividade da telomerase, fenômenos esses que, combinados, são capazes de levar a célula à apoptose.

Nathan et al.<sup>16</sup> (2001) estudaram a expressão da COX-2 e do eIF4E no epitélio normal, na atipia epitelial, no câncer de células escamosas de cabeça e pescoço e na mucosa adjacente por meio da imunistoquímica e do método *Western Blot*. A análise imunistoquímica revelou a expressão da COX-2 e do eIF4E em todos os cânceres, porém o mesmo não aconteceu em relação ao epitélio normal. Na atipia epitelial, houve uma correlação significativa entre a expressão do eIF4E e da COX-2, e a análise estatística mostrou um aumento proporcional dos casos em que foram expressos ambos os marcadores à medida que se intensificava o grau de atipia. Pôde-se observar também um aumento na expressão da COX-2 e do eIF4E nas células neoplásicas em relação à mucosa adjacente, usando-se método *Western Blot*. Segundo o observado, os autores concluíram que a expressão da COX-2 na atipia epitelial sugere que drogas inibidoras da COX-2 podem ser usadas na quimioprevenção do câncer de cabeça e de pescoço e que a correlação da COX-2 com o eIF4E indica que este pode avaliar com precisão a efetividade dessas drogas.

Shiotani et al.<sup>24</sup> (2001) pesquisaram a expressão da COX-2 nos carcinomas de língua de rato induzidos pelo 4-nitroquinoleína-1-óxido (4-NQO) e a eficácia quimiopreventiva de um inibidor específico, nimesulida. Para tanto, administraram junto com a dieta doses de 150 ppm, 300 ppm e 600 ppm de nimesulida durante 14 semanas, após tratarem com 25 ppm a 35 ppm de 4-NQO diluídos em água por 12 semanas. O método *Western Blot* revelou um aumento de aproximadamente seis vezes na expressão da COX-2, no carcinoma de células escamosas, quando comparado ao epitélio normal. Imunohistoquimicamente, a COX-2 estava presente de forma difusa no carcinoma de células escamosas e na displasia epitelial, mas expressa somente nas células basais, na hiperplasia e no papiloma. Nas células basais do epitélio normal, ela foi expressa ocasionalmente. Quanto à eficácia do nimesulida, foi observada uma redução na prevalência do carcinoma de células escamosas de 81,1% no grupo controle para 7,7% no grupo tratado com 300 ppm de nimesulida. Nos grupos tratados com 150 ppm e 600 ppm esta redução foi menos significativa (33,3% e 41,7% respectivamente). Esses resultados indicam o potencial quimiopreventivo do nimesulida no processo de carcinogênese quimicamente induzido na língua de rato.

Wang et al.<sup>28</sup> (2002) avaliaram a atividade antiangiogênica e quimiopreventiva do celecoxib no carcinoma oral. O estudo consistiu de duas fases. Na Fase 1, dez ratos inoculados intradermicamente com células KB foram usa-

dos para determinar a eficácia e a segurança do celecoxib. Esses animais foram então divididos em dois grupos iguais. Um recebeu 1500 ppm de celecoxib misturados à dieta por 21 dias, e o outro apenas a dieta normal. Na Fase 2, dez ratos foram inoculados para se observar os efeitos do celecoxib sobre a angiogênese. Cinco ratos receberam 3.000 ppm de celecoxib na dieta e cinco foram usados com controle. A atividade antiangiogênica foi avaliada medindo-se o crescimento de novos vasos sanguíneos próximo às lesões. Os resultados indicaram que o celecoxib inibiu o crescimento das células neoplásicas e reduziu consideravelmente o volume das lesões. Houve também diferença estatisticamente significativa da quantidade de novos vasos sanguíneos formados entre os dois grupos, confirmando a eficácia do celecoxib na quimioprevenção do câncer oral nesse modelo experimental.

Lee et al.<sup>13</sup> (2002) investigaram os efeitos de outros dois AINEs - a indometacina e o NS-398 - em diversas concentrações sobre o crescimento de células cultivadas a partir de material extraído de carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço, usando marcadores de proliferação celular, análise do ciclo celular e quantificação das células em apoptose. As células do carcinoma de cabeça e pescoço tratadas com NS-398 (10-200  $\mu$ M) ou indometacina (50-1000  $\mu$ M) por 72 horas exibiram uma inibição dose-dependente significativa do crescimento celular e um aumento no número de células nas fases G0 e G1 do ciclo celular, com uma redução concomitante das células na fase S do ciclo. O NS-398 foi mais efetivo na interrupção do ciclo celular e na inibição do crescimento do que a indometacina. Além disso, induziu um aumento considerável da apoptose em dois terços das linhagens celulares investigadas. Os autores concluíram, portanto, que a COX-2 participa do processo de carcinogênese do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço e que inibidores da COX-2 podem ser usados na prevenção e no tratamento desse tipo de câncer.

Erovic et al.<sup>4</sup> (2003) avaliaram a presença da COX-1 e da COX-2 no infiltrado inflamatório linfocitário peritumoral e nas células do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. Após analisarem imunistoquimicamente o material obtido de 24 pacientes acometidos pela doença e submetidos à cirurgia no Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital Geral da Universidade de Viena, entre 1985 e 2001, os autores observaram um aumento significativo da COX-2, tanto no infiltrado inflamatório linfocitário peritumoral quanto nas células neoplásicas, quando comparada à COX-1. Ante esses achados, os autores concluíram que a COX-2 pode ser um importante elo de ligação entre a inflamação crônica e a carcinogênese.

Tang et al.<sup>26</sup> (2003) também investigaram a expressão da COX-2 no carcinoma de células escamosas oral, porém compararam-na com a observada na mucosa adjacente, por meio da imunistoquímica e da técnica de reação em cadeia de polimerase, utilizando a transcriptase reversa (RT-PCR).

Os autores também avaliaram os efeitos de algumas substâncias presentes no bétel sobre células do epitélio oral. A COX-2 teve uma expressão significativamente maior no tecido neoplásico do que no tecido adjacente à lesão. Níveis elevados de RNA mensageiro da COX-2 foram detectados em 63% dos casos de carcinoma oral. Entre as substâncias presentes no bétel, o *hydroxichavicol* mostrou-se capaz de induzir a expressão de RNA mensageiro de COX-2 e de seu produto nas células do epitélio oral, provando, portanto, a participação precoce da COX-2 na carcinogênese oral associada ao consumo de bétel.

Lee et al.<sup>12</sup> (2004) estudaram os efeitos do aumento da p53 e da p27 na expressão do gene da COX-2 no carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. Com esse intuito, os autores investigaram a ação dos genes p53 e p27 na expressão da COX-2, utilizando um adenovírus como vetor de transferência, além de avaliarem os efeitos desses genes associados ao uso de um inibidor da COX-2 (NS-398) na proliferação celular. O aumento da expressão da p53 provocou uma redução na transcrição da COX-2, porém o mesmo não foi observado com a p27. A expressão da p53 e da p27 associada ao uso do NS-398 resultou na inibição do crescimento celular e na interrupção do ciclo celular, culminando na elevação das taxas de apoptose. Esses resultados sugerem que parte dos efeitos antineoplásicos da p53 está relacionada à supressão do gene da COX-2 e que a administração de inibidores da COX-2 associada à terapia gênica poderá ser usada no tratamento e na prevenção do câncer de cabeça e pescoço.

Kuo et al.<sup>11</sup> (2005) avaliaram a influência da fitoterápico berberina na redução da COX-2 e na apoptose. Após o tratamento das células KB com a substância em questão, os autores mensuraram a apoptose morfológica e pela atividade da caspase-9, além de determinarem os efeitos da prostaglandina E2 sobre o crescimento dessas células. Pesquisaram, ainda, a expressão da COX-2 e de outras três proteínas: bcl-2, Mcl-1, Akt nas suas formas ativa (fosforilada) e inativa, utilizando-se do método *Western Blot*. A berberina induziu as células KB à apoptose, que foi parcialmente inibida pela incorporação da prostaglandina E2. Ela também levou a uma redução dose-dependente da expressão da COX-2, da Mcl-1 e da Akt fosforilada, porém não houve alteração da bcl-2. Todavia, o acréscimo da prostaglandina E2 ocasionou uma reversão desse quadro. Esses resultados sugerem que a apoptose induzida pela berberina pode estar relacionada com a inibição da COX-2 e com o decréscimo da expressão das proteínas Mcl-1 e Akt fosforilada.

De acordo com as informações obtidas por tais estudos, torna-se evidente a contribuição da COX-2 no desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço e a importância das substâncias capazes de inibi-la na sua quimioprevenção. Contudo, ainda muito pouco se sabe sobre o papel da COX-2 no prognóstico da doença. Fora isto, faltam dados

clínicos para que se consiga determinar, entre os inúmeros AINEs seletivos para COX-2, aquele que possui o melhor custo-benefício para o paciente. Levando-se em conta que esses antiinflamatórios só são efetivos quando utilizados a longo prazo, o que eleva conseqüentemente à possibilidade do surgimento de efeitos adversos graves como o aumento do risco de infarto do miocárdio, cabe aos profissionais de saúde pensar com cuidado antes de indicá-los para essa finalidade proposta.

Neste contexto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) lançou, em fevereiro de 2005, um informe (Informe SNVS/Anvisa/UFARM nº 1, de 22 de fevereiro de 2005) sobre os riscos e benefícios dos inibidores seletivos da COX-2, sugerindo o seu uso destes apenas em casos selecionados e pelo menor tempo possível. Todavia, a ANVISA salienta a importância de os profissionais de saúde manterem constante atualização em relação a esses medicamentos e ponderarem sobre cada caso em particular. Ressalta-se, portanto, o princípio de que toda e qualquer modalidade terapêutica acarreta riscos e benefícios, e que somente o conhecimento será capaz de fazer com que estas drogas sejam corretamente administradas.

## Conclusão

O uso dos AINEs seletivos para COX-2 na quimioprevenção do câncer de cabeça e pescoço tem se mostrado promissor. Isto porque eles abrem o caminho para o surgimento de uma nova geração de agentes antineoplásicos que apresentem bons resultados terapêuticos, permitindo que aqueles indivíduos com maior risco de desenvolvimento da doença possam ser tratados preventivamente, sem prejuízo da sua qualidade de vida.

## Referências

- Carvalho WA, Carvalho RDS, Rios-Santos F. Specific cyclooxygenase-2 inhibitor analgesics: therapeutic advances. *Rev Bras Anesthesiol*. 2004; 4: 448-64.
- Dainichi T, Ueda S, Isoda M, Koga T, Kinukawa N, Nose Y, et al. Chemical peeling with salicylic acid in polyethylene glycol vehicle suppresses skin tumour development in hairless mice. *Br J Dermatol*. 2003; 148: 906-12.
- Dempke W, Rie C, Grothey A, Schmoll HJ. Cyclooxygenase-2: a novel target for cancer chemotherapy? *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001; 127: 411-7.
- Erovic BM, Pelzmann M, Turhani D, Pammer J, Niederberger V, Neuchrist C, et al. Differential expression pattern of cyclooxygenase-1 and -2 in head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2003; 123: 950-3.
- Fu SL, Wu YL, Zhang YP, Qiao MM, Chen Y. Anticancer effects of COX-2 inhibitors and their correlation with angiogenesis and invasion in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2004; 10: 1971-4.
- Grubbs CJ, Lubet RA, Koki AT, Leahy KM, Masferrer JL, Steele VE, 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: 5599-602.
- Harris RE, Alshafie GA, Abou-Issa H, Seibert K. Chemoprevention of breast cancer in rats by Celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor. *Cancer Res*. 2000; 60: 2101-3.
- Hla T, Neison K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89: 7384-8.
- Hsu AL, Ching TT, Wang DS, Song X, Rangnekar VM, Chen CS. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib induces apoptosis by blocking Akt activation in human prostate cancer cells independently of Bcl-2. *J Biol Chem*. 2000; 275: 11397-403.
- Koki AT, Leahy KM, Masferrer JL. Potential utility of COX-2 inhibitors in chemoprevention and chemotherapy. *Expert Opin Investig Drugs*. 1999; 8: 1623-38.
- Kuo CL, Chi CW, Kiu TY. Modulation of apoptosis by berberina through inhibition of cyclooxygenase-2 and Mcl-1 expression in oral cancer cells. *In Vivo*. 2005; 19: 247-52.
- Lee DW, Park SW, Park SY, Heo DS, Kim KH, Sung MW. Effects of p53 or p27 overexpression on cyclooxygenase-2 gene expression in head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *Head Neck*. 2004; 26: 706-15.
- Lee DW, Sung MW, Park SW, Seong WJ, Roh JL, Park B, et al. Increased cyclooxygenase-2 expression in human squamous cell carcinomas of the head and neck and inhibition of proliferation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Anticancer Res*. 2002; 22: 2089-96.
- Molina MA, Sitja-Arnau M, Lemoine MG, Frazier ML, Sinicrope FA. Increased cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic carcinomas and cell lines: growth inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Res*. 1999; 59: 4356-62.
- Nakatsugi S, Ohta T, Kawamori T, Mutoh M, Tanigawa T, Watanabe K, et al. Chemoprevention by nimesulide, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)-induced mammary gland carcinogenesis in rats. *Jpn J Cancer Res*. 2000; 91: 886-92.
- Nathan CA, Leskov IL, Lin M, Abreo FW, Shi R, Hartman GH, et al. COX-2 expression in dysplasia of the head and neck: correlation com eIF4E. *Cancer*. 2001; 92: 1888-95.
- Nishimura G, Yanoma S, Mizuno H, Kawakami K, Tsukuda M. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor suppresses tumor growth in nude mouse xenografted with human head neck squamous carcinoma cells. *Jpn J Cancer Res*. 1999; 90: 1152-62.
- Okajima E, Denda A, Ozono S, Takahama M, Akai H,

- Sasaki Y, et al. Chemopreventive effects of nimesulide, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on the development of rat urinary bladder carcinomas initiated by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine. *Cancer Res.* 1998; 58: 3028-31.
19. Orengo IF, Gerguis J, Phillips R, Guevara A, Lewis AT, Black HS. Celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor as a potential chemopreventive to UV-induced skin cancer: a study in the hairless mouse model. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 751-5.
20. Pentland AP, Schoggins JW, Scott GA, Khan KN, Han R. Reduction of UV-induced skin tumors in hairless mice by selective COX-2 inhibition. *Carcinogenesis.* 1999; 20: 1939-44.
21. Pruthi RS, Derksen JE, Moore D. A pilot study of use of the cyclooxygenase-2 inhibitor Celecoxib in recurrent cancer after definitive radiation therapy or radical prostatectomy. *BJU Int.* 2004; 93: 275-8.
22. Rioux N, Castonguay A. Prevention of NNK-induced lung tumorigenesis in A/J mice by acetylsalicylic acid and NS-398. *Cancer Res.* 1998; 58: 5354-60.
23. Rozic JG, Chakraborty C, Lala PK. Cyclooxygenase inhibitors retard murine mammary tumor progression by reducing tumor cell migration, invasiveness and angiogenesis. *Int J Cancer.* 2001; 93: 497-506.
24. Shiotani H, Denda A, Yamamoto K, Kitayama W, Endoh T, Sasaki Y, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in 4-nitroquinoline-1-oxide-induced rat tongue carcinomas and chemopreventive efficacy of a specific inhibitor, nimesulide. *Cancer Res.* 2001; 61: 1451-6.
25. Souza RF, Shewmake K, Beer DG, Cryer B, Spechler SJ. Selective Inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses growth and induces apoptosis in human esophageal adenocarcinoma cells. *Cancer Res.* 2000; 60: 5767-72.
26. Tang DW, Lin SC, Chang KW, Chi CW, Chang CS, Liu TY. Elevated expression of cyclooxygenase (COX)-2 in oral squamous cell carcinoma – evidence for COX-2 induction by areca quid ingredients in oral keratinocytes. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32: 522-9.
27. Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res.* 1995; 44: 1-10.
28. Wang Z, Fuentes CF, Shapshay SM. Antiangiogenic and chemopreventive activities of celecoxib in oral carcinoma cell. *Laryngoscope* 2002; 112: 839-43.
29. Yao R, Rioux N, Castonguay A, You M. Inhibition of COX-2 and induction of apoptosis: two determinants of nonsteroidal anti-inflammatory drugs' chemopreventive efficacies in mouse lung tumorigenesis. *Exp Lung Res.* 2000; 26: 731-42.
30. Yip-Schneider MT, Barnard DS, Billings SD, Cheng L, Heilman DK, Lin A, et al. Cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic adenocarcinomas. *Carcinogenesis.* 2000; 21: 139-46.

