ACTA GASTROENTEROL LATINOAM - MARZO 2007;VOL 37:Nº1

Quimioprevención en adenocarcinoma de esófago

Ángel Lanas,[1] Javier Alcedo González[2]

Acta Gastroenterol Latinoam 2007;37:37-48

Rusumen

El adenocarcinoma de esófago (ACE) ha aumentado notablemente su incidencia en las últimas décadas, en los países occidentales; lo que se ha asociado a un crecimiento paralelo de la incidencia y prevalencia de los síntomas atribuibles a la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) y a un aumento de los diagnósticos de esófago de Barrett (EB). Ambas situaciones son consideradas como factores de riesgo para el desarrollo de ACE. Se han propuesto diferentes vías, incluyendo la sobreexpresión de los isoenzimas de la ciclooxigenasa (COX), para explicar el proceso de carcinogénesis que transcurre entre la mucosa esofágica normal, la esofagitis, el EB y el ACE.

La tasa de supervivencia en pacientes con ACE es muy baja, debido a los deficientes resultados del tratamiento quirúrgico, así como a los escasos beneficios aportados por la quimio y radioterapia concomitantes. Diversas estrategias basadas en el diagnóstico precoz y seguimiento de las lesiones preneoplásicas han fracasado en conseguir un impacto global y significativo sobre el pronóstico del ACE.

Estudios epidemiológicos y experimentales recientes sugieren que la quimioprevención podría ser útil en el manejo de los pacientes con ERGE, y especialmente en aquellos con EB. La terapia convencional con inhibidores de la bomba de protones (IBP) es eficaz para reducir la exposición ácida esofágica, mejorar los síntomas por el reflujo y curar las lesiones inflamatorias, pero probablemente no es suficiente para evitar la progresión displásica del epitelio con metaplasia. El uso regular de inhibidores de la COX (aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides) es capaz de bloquear vías de carcinogénesis y disminuir la incidencia de ACE en modelos animales. En humanos, la asociación de IBP con inhibidores de la COX podría ser una estrategia segura y coste-efectiva, aunque no existen evidencias directas que lo corroboren. En lo que respecta a las indicaciones potenciales para quimioprevención de otros fármacos como la troglitazona, los antioxidantes, el tamoxifeno o los bloqueadores de los receptores de prostaglandinas, las evidencias científicas disponibles no permiten por el momento establecer recomendaciones sobre su empleo en la práctica clínica habitual.

Chemoprevention in adenocarcinoma of the esophagus

Summary

The incidence of the adenocarcinoma of the esophagus (ACE) has dramatically for the last decades in western countries, which has been associated with a parallel increase in the incidence and prevalence of symptoms associated with gastroesophageal reflux diseases (GERD) and Barrett's esophagus (BE). Both conditions are now considered risk factors for ACE. Different pathways, including overexpression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, has been proposed to explain the carcinogenic process leading from normal esophagus to esophagitis, BE and ACE.

The survival rate in patients with ACE is very low because of the poor outcomes of surgery and the limited benefits obtained with concomitant chemo-radiotherapy. Several strategies based on early detection and surveillance of preneoplastic lessions have failed to have a global and significant impact on the prognosis of the ACE.

Recent epidemiological and experimental studies suggest that chemoprevention could be useful in the magement of patients with GERD and especially in those with BE. The current therapy with protom pump in-

[1] *Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. España.*

[2] *Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital San Jorge. Huesca. España.*

Correspondencia: *Ángel Lanas*
E-mail: alanas@unizar.es

hibitors (PPI) is effective to reduce the esophageal acid exposure, to improve reflux symptoms, and to heal inflammatory injuries, but probably is not enough to avoid the dysplastic progression of the metaplastic epithelium. Regular use of COX inhibitors (aspirin and other non steroid antiinflamatory drugs) has been associated with reduction of the risk of ACE and to decrease the incidence of ACE in animal models. In humans, the association of PPI with COX inhibitors could be a cost-effectiveness strategy, but direct evidence is lacking. Other potential agents that have shown some chemoprevention potential include troglitazone, free radical scavengers, tamoxifen or prostaglandin receptor blockers, but the available scientific evidence is still poor and not ready to be tested in humans.

El adenocarcinoma de esófago (ACE) es una neoplasia tradicionalmente diagnosticada en estadios avanzados y con alto índice de radio y quimiorresistencia, lo que implica una baja tasa de supervivencia a corto y medio plazo (mortalidad cercana al 80% antes de 5 años).[1,2] Su incidencia ha aumentado notablemente en las últimas décadas, llegando a ser el cáncer que mayor crecimiento relativo ha experimentado entre la población occidental, en evidente contraste con la estabilización, e incluso descenso en los registros de carcinoma escamoso esofágico y carcinoma gástrico.[3-5] A la vista de estos datos y con el fin de disminuir la frecuencia y la mortalidad de la enfermedad, se han establecido programas de seguimiento y tratamiento endoscópico de las lesiones precursoras, y se ha sugerido el beneficio de la quimioprevención como estrategia eficaz para el manejo de pacientes seleccionados.

El reflujo gastroesofágico (RGE) y en particular una de sus secuelas, el esófago de Barrett (EB), ha sido propuesto como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de un adenocarcinoma de esófago. El EB se define por la presencia de epitelio columnar metaplásico en el esófago distal; adquiere verdadero interés desde el punto de vista oncológico si es evidente para la endoscopía y alberga rasgos de diferenciación hacia tejido especializado de estirpe intestinal. Los pacientes con esta lesión están expuestos a un riesgo de degeneración maligna cercano al 0,5% anual, lo que supone un incremento de 50-100 veces con respecto al de la población general. A su vez, la aparición de la metaplasia se relaciona de forma directa con la severidad y duración de un reflujo en el que tanto el contenido ácido gástrico como el alcalino, de procedencia duodenal, parecen desempeñar papeles patogénicos determinantes. Es destacable el progresivo aumento observado en la prevalencia de ambos, EB y RGE, paralelamente a lo descrito para el ACE.[6-8]

Carcinogénesis en el adenocarcinoma esofágico

La *secuencia* de carcinogénesis aceptada hoy en día para el ACE contempla que bilis, ácido y pepsina, actuando en sujetos con múltiples predisponentes genéticos de baja penetrancia, y posiblemente asistidos por otros factores carcinogénicos (las evidencias son contradictorias en cuanto al consumo de tabaco y de nitratos de la dieta), son capaces de causar lesión del epitelio esofágico, condicionar una regeneración metaplásica hacia epitelio columnar y generar la síntesis de numerosos mediadores de la inflamación tisular, entre los que se incluyen los productos de oxidación, las citocinas proinflamatorias y las prostaglandinas. Todos ellos se han implicado en diferentes mecanismos que rigen la progresión del epitelio metaplásico hacia displasia y hacia carcinoma, interviniendo en la activación de genes responsables del crecimiento neoplásico y en la inactivación de otros de efecto supresor, y finalmente provocando cambios biológicos relacionados con la proliferación, la apoptosis, la diferenciación celular, y la angiogénesis.[9-17] (figura 1)

Las alteraciones tisulares y genéticas más frecuentemente consideradas como *biomarcadores* de riesgo neoplásico se definen en la tabla I. Para muchos de estos marcadores suele existir una relación lineal entre la magnitud de su presencia y las sucesivas etapas de metaplasia y malignización del epitelio esofágico. Otros factores, sin embargo, parecen intervenir sólo en determinadas fases del proceso. Es el caso de la activación de Fas y de la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) precediendo la aparición de metaplasia intestinal a partir del epitelio columnar no especializado, así como el de la intervención de la iNOS en la angiogénesis.[9-19] Por otro lado, también se ha descrito la existencia de un posible factor protector, la fosfolipasa A2 citosólica, inversamente relacionada con algunas de las características histológicas que definen la agresividad de los tumores (profundidad de la infiltración, invasión vascular y perineural).[20]

Figura 1. *Secuencia de carcinogénesis en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.*

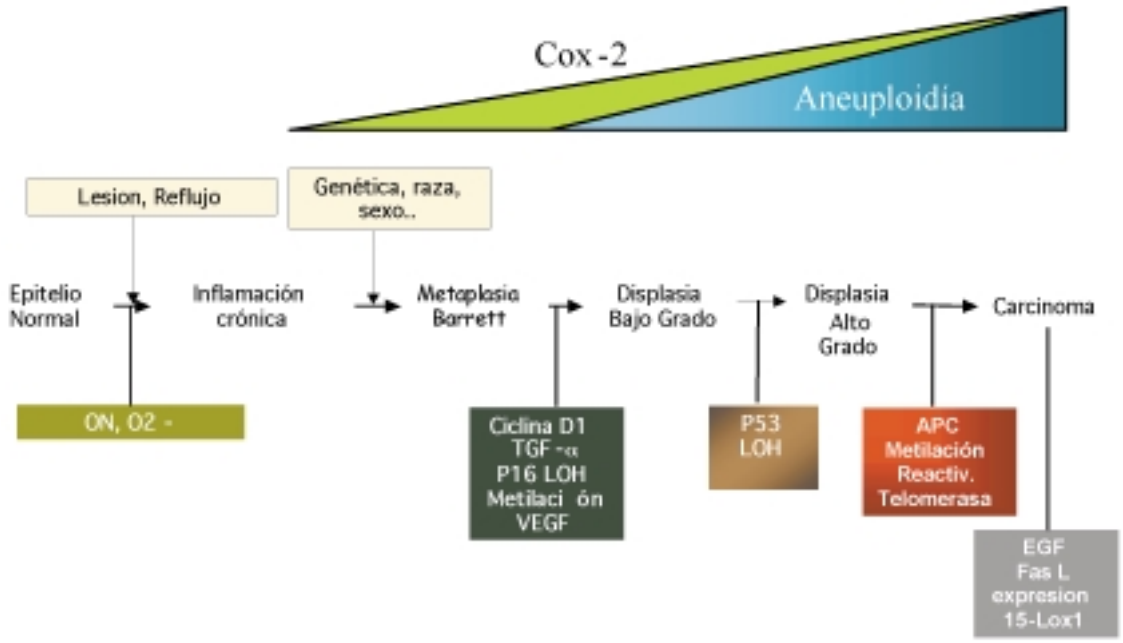


Tabla 1: *Biomarcadores de riesgo neoplásico en pacientes con esófago de Barrett*

1. Displasia
2. Aneuploidía
3. Apoptosis (factores antiapoptóticos Bcl-xl y Bcl-2)
4. Marcadores de proliferación (Ki67 y Mcm2)
5. Pérdida de heterozigosidad o inactivación de genes supresores (p53, p16, y gen APC)
6. Inactivación de genes de diferenciación epidérmica (GATA6 y SPRR3)
7. Sobreexpresión de la ciclina D1
8. Sobreexpresión de la fosfolipasa A2 secretora

La prostaglandina E2 (PGE2), un producto del catabolismo del ácido araquidónico, cuya síntesis está mediada por la isoforma 2 del enzima ciclooxigenasa (*COX-2*), es capaz de estimular la inhibición de la muerte celular programada, y de favorecer fenómenos de proliferación celular, invasión metastásica y angiogénesis (figura 2).[9-18,21,22] Además de los efectos derivados de la actividad COX-2, se han identificado otras vías de carcinogénesis que, si bien en algunos casos pueden mantener alguna relación indirecta con el isoenzima, no parecen depender del mismo de forma exclusiva.

Así, la activación del factor de trascripción nuclear kappa (*NFκB*), por acción de citocinas proinflamatorias del tipo interleukina 1, interleukina 8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), liberadas en respuesta al reflujo crónico, favorece la expresión de genes promotores de la aparición de metaplasia intestinal (Cdx2), genes antiapoptóticos (Bcl-2), y de genes reguladores de la proliferación (C-myc) y la adhesión celular (VCAM-1).[23-26] El propio factor TNF (ha demostrado en modelos *in vitro* ser capaz de inducir paralelamente la transcripción del gen C-myc, tras reducir la expresión de la E-cadherina y ampliar la de la proteína beta-catenina.[27]

La ornitina decarboxilasa (*ODC*) es un enzima que cataliza la síntesis de poliaminas, esenciales estas últimas para el cumplimiento del ciclo celular. Sus niveles aumentan conforme progresan los cambios displásicos en el EB. Algunos fármacos como el DFMO y los bloqueadores del receptor gamma activado de proliferación del peroxisoma (*PPARγ*), podrían reducir su actividad y favorecer una limitación del crecimiento celular.[10,28,29]

Otro enzima, la proteína quinasa C (*PKC*) tras estímulo con pulsos de ácido o bilis, ha demostrado ser capaz de incrementar la expresión del antígeno de proliferación del núcleo celular (PCNA) y generar la liberación de PGE2. Es posible que la PKC consiga este efecto a través de la sobreactivación de la COX-2, en cuyo caso no se trataría de una vía alternativa al isoenzima, sino más bien de un escalón previo.[11] Algo similar sucedería con la intervención

Figura 2. *Mecanismos carcinogénicos de la prostaglandina E2 en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.*

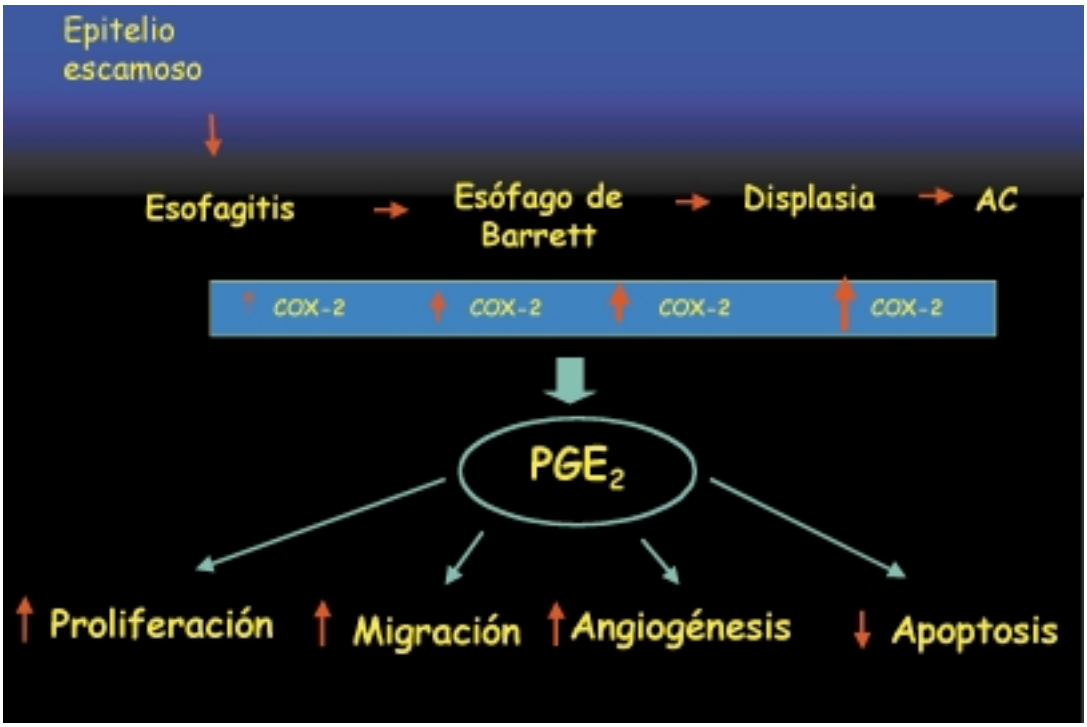
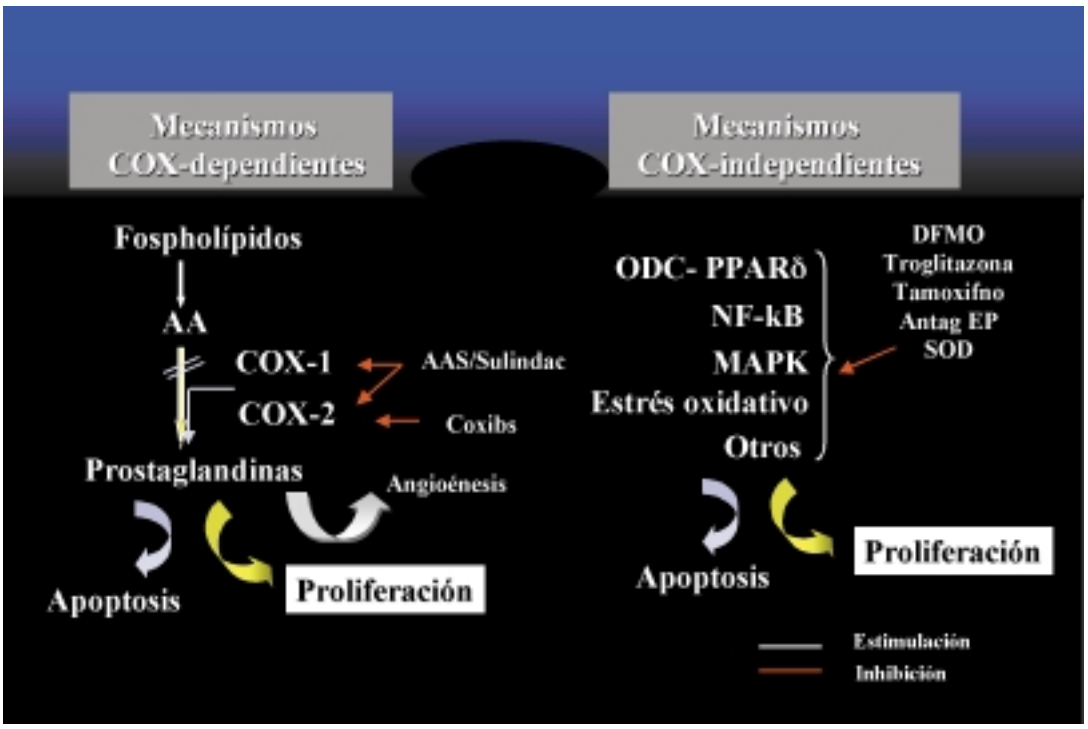


Figura 3. *Vías de carcinogénesis: estímulo e inhibición.*



de la *gastrina* por estímulo de los receptores de la colecistoquinina 2,[30] y con las vías de las proteínas p38, JNK y ERK, mediadas por la proteína quinasa activada mutágena MAPK, y que comparten su capacidad de activación independiente sobre la COX-2 en respuesta al estímulo ácido.[31-33] (figura 3)

Finalmente, un conjunto de cambios moleculares responsables de la activación e inactivación de determinados sistemas enzimáticos se ha relacionado con la progresión carcinomatosa de la mucosa esofágica. Los receptores de membrana celular EP1, EP2 y EP4 de la prostaglandina E2,[34] y los receptores estrogénicos[35] se sobreexpresan en el esófago de Barrett y especialmente en el adenocarcinoma esofágico. (figura 4) La actividad de la telomerasa está incrementada en el adenocarcinoma de esófago, lo que conlleva una ganancia en la capacidad de replicación celular.[36,37] Finalmente, en la secuencia reflujo sin lesión-esofagitis-metaplasia-displasia-carcinoma, en general se observa un aumento en los marcadores de estrés oxidativo y una disminución de las reservas de antioxidantes tales como el *glutation* y la actividad superóxido dismutasa (SOD).[38-40]

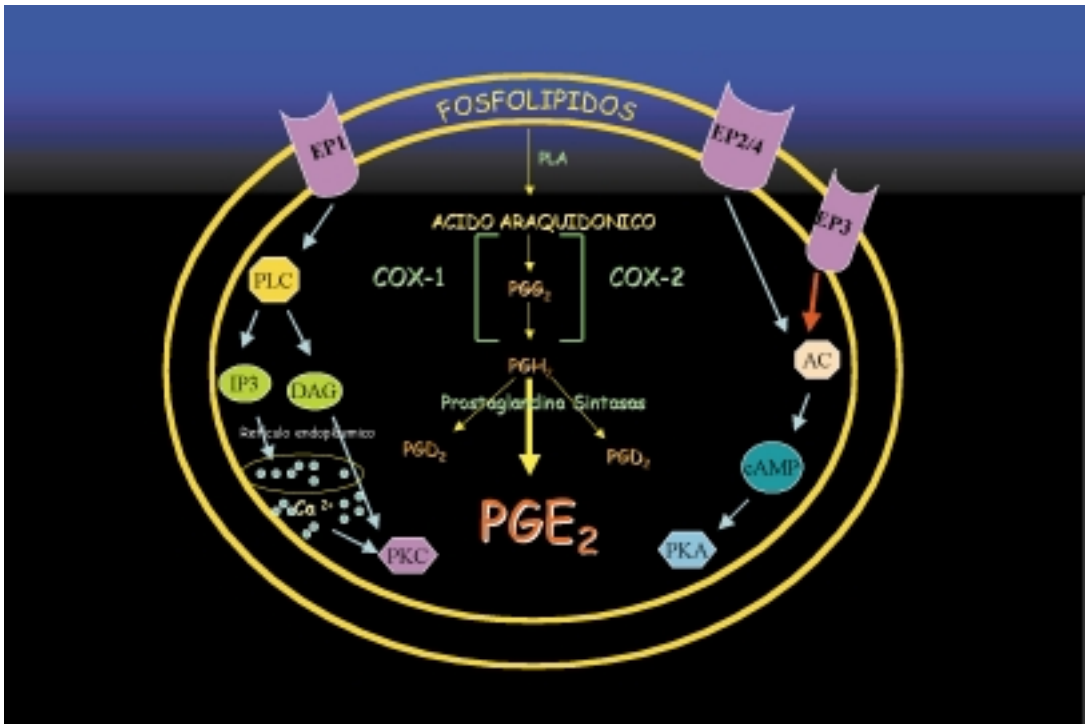
El conocimiento de las vías de carcinogénesis permite actuar sobre una o varias de sus etapas con el fin de enlentencer, detener, o si es posible, revertir el proceso de malignización. Para la consecución de tales objetivos se acepta la indicación de tratamientos que consiguen una inhibición ácida gástrica de alta potencia, y se ha propuesto, como más adelante veremos, el empleo de inhibidores del isoenzima 2 de la ciclooxigenasa, así como de bloqueadores de la ornitina decarboxilasa, bloqueadores de los receptores EP y antioxidantes, entre otros agentes de pretendida acción profiláctica.

Terapia antisecretora en el esófago de Barrett. ¿Disminuye el riesgo de degeneración maligna?

Es bien conocido que el ascenso retrógrado de ambos contenidos, ácido gástrico y alcalino duodenal, es capaz de provocar lesión epitelial y de participar en la génesis del EB, especialmente si la alteración fisiopatológica responsable es crónica y severa. Numerosos experimentos *in vitro* han demostrado, además que las vías de transformación metaplásica y neoplásica descritas en el apartado anterior se activan tanto con la exposición ácida, como con la exposición alcalina biliar.[26,29-32,41] Sin embargo, no está tan claro el patrón de reflujo y la proporción de sus componentes que implica un mayor riesgo para el desarrollo de la metaplasia y para su posterior transformación maligna.

Fitzgerald y col,[42] propusieron que pulsos cortos de ácido provocaban proliferación celular, mientras que tanto una inhibición profunda de la secreción, como una exposición ácida sostenida, favorecían la diferenciación celular y el bloqueo proliferativo. En similares estudios diseñados para el análisis del reflujo biliar, se constataba que pulsos de bilis aislada incrementaban la expresión de marcadores de prolife-

Figura 4. *Papel de los receptores de las prostaglandinas*



ración (PCNA, PGE2, COX-2, etc), pero este efecto era revertido al sumar contenido ácido a los pulsos. Esta variedad de efectos según el tipo de reflujo podría determinar la heterogeneidad observada entre diferentes individuos en la aparición y el curso evolutivo del EB.[11,43]

Existen evidencias en la literatura científica de que el tratamiento antisecretor con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) es capaz de disminuir tanto el volumen del reflujo ácido como el del biliar, siendo su eficacia superior a la de los antagonistas de los receptores H2. No obstante, la respuesta a IBP en pacientes con EB es variable. Hasta en el 15% de los casos no se consigue eliminar el reflujo ácido, a pesar del empleo de dosis altas, y es bien conocido que la ausencia de sintomatología es un mal predictor de éxito en el control del pH intraluminal.[29] La adición de un procinético (cisaprida) al tratamiento no ha demostrado mejoría en la motilidad esofágica ni en la reducción del reflujo duodeno-gastro-esofágico.[44]

En términos de degeneración maligna del epitelio metaplásico, un tratamiento antisecretor eficaz para suprimir el ácido parece capaz de favorecer la diferenciación y disminuir la proliferación celular. Como quiera que sea en estudios experimentales los eventos de proliferación y displasia guardan una buena correlación, podría pensarse que existe una evidencia indirecta de que con los IBP también se consigue frenar la progresión neoplásica en el EB.[45,46] En el mismo sentido, resultados procedentes de un estudio epidemiológico retrospectivo asocian un descenso en la incidencia de displasia al consumo de IBP, con respecto al empleo alternativo de antiH2 y a la ausencia de tratamiento.[47] Sin embargo, estudios diseñados específicamente para valorar prospectivamente el efecto de la antisecreción mantenida, tanto farmacológica como quirúrgica, sobre la aparición de displasia y carcinoma en el epitelio de Barrett no han podido demostrar una disminución en el riesgo, por lo que el posible beneficio de la intervención terapéutica para esta indicación permanece en entredicho.[48-50] Muy al contrario, se ha llegado a sugerir que la hipergastrinemia secundaria al tratamiento antisecretor podría inducir la proliferación del epitelio metaplásico.[51] Ahora bien, esta aseveración debe tomarse con cautela, ya que tampoco se dispone de información científica que confirme un aumento de los cambios displásicos entre los pacientes que consumen IBP a dosis altas, y sí existen numerosos datos sobre su seguridad con consumos a dosis elevadas durante largos períodos de tiempo.[52]

Por último, dentro de este apartado se debe considerar la posibilidad de que el tratamiento antisecretor consiga una eventual regresión del epitelio metaplásico. También en este aspecto los resultados publicados son contradictorios. En general, puede considerarse que si bien es cuestionable que el IBP a dosis elevadas provoque regresiones significativas de la longitud del epitelio metaplásico (sólo se han constatado regresiones parciales), con seguridad obtiene reducciones de su área al favorecer la aparición de áreas de reepitelización con mucosa esofágica normal, denominadas islotes escamosos.[53-57] Otro asunto es discernir si este evento supone una reducción del riesgo de degeneración maligna. El descubrimiento reciente de que por debajo de la superficie escamosa de estos islotes existen focos metaplásicos microscópicos hasta en un tercio de los casos pone en duda que supongan un verdadero beneficio desde el punto de vista oncológico, aún cuando existan indicios de que están constituidos por fenotipos menos agresivos que el del epitelio de Barrett circundante.[58,59]

En base a todo lo expuesto, la recomendación actual de los expertos es que los pacientes con EB sean tratados con la estrategia y dosis antisecretora capaces de eliminar los síntomas y los signos endoscópicos inflamatorios secundarios al reflujo. No hay evidencia suficiente para mantener como indicación rutinaria el ajuste en la dosificación del IBP mediante pH-metría esofágica.[10]

Inhibición de la COX-2 en la profilaxis del adenocarcinoma esofágico: mecanismos y evidencias sobre su beneficio.

La ciclooxigenasa (COX) es una proteína de membrana que tutela la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Posee dos isoformas: COX-1 y COX-2. La primera se expresa constitutivamente, mientras que la segunda es inducible. Los inductores e inhibidores del enzima se han hecho constar en las tablas II y III. Uno de los productos mediados por la COX-2, la prostaglandina E2 (PGE2) es capaz de estimular genes inhibidores de la muerte celular programada o apoptosis (Bcl-2), y de favorecer la síntesis de interleukina 6 y haptoglobina, elementos responsables de los fenómenos de proliferación celular, invasión metastásica y angiogénesis.[10,18,21,22,30,60]

***Tabla 2**: Factores de inducción de COX-2*

1. Oncogenes ras y src
2. Interleukina 1
3. iNOS
4. Gastrina
5. Hipoxia
6. Factor de crecimiento epidérmico (EGF)
7. Factor de crecimiento transformante beta (TGFβ)
8. Factor de necrosis tumoral alfa (TNFα)
9. Luz ultravioleta

***Tabla 3:** Factores inhibidores de COX-2*

1.	Dexametasona
2.	Antioxidantes
3.	Gen supresor p53
4.	Antiinflamatorios no esteroides (AINEs)

La expresión de la COX-2, exacerbada por pulsos de ácido y bilis sobre las células del epitelio esofágico y por la alta concentración de citocinas proinflamatorias presentes en la mucosa ulcerada, es un fenómeno de inicio precoz en la secuencia de carcinogénesis del EB, que además aumenta conforme progresa la malignización, de manera que es mínima en la mucosa normal y máxima en las células del adenocarcinoma.[19,21,30,61-65] La expresión de la COX-2 se ha relacionado con los fenotipos de metaplasia con mayor potencial proliferativo y con un pronóstico desfavorable en los casos de adenocarcinoma esofágico.[66] Así pues, como se ha expuesto en el apartado de carcinogénesis, la actividad del isoenzima 2 de la COX (pero no la de COX-1) y de su producto, la PGE2, se ha relacionado con numerosos procesos característicos del desarrollo neoplásico.

El bloqueo del enzima ciclooxigenasa puede conseguirse de forma global o de forma selectiva (exclusivamente para la isoforma 2), mediante diferentes fármacos. Los más conocidos y los únicos empleados en la práctica clínica son el ácido acetil salicílico (AAS) y otros antiinflamatorios no esteroides (AINEs). Forman parte de estos últimos los inhibidores selectivos o "coxibs", cuya principal ventaja es un menor riesgo gastrolesivo derivado de la ausencia de inhibición sobre el isoenzima COX-1 (ver figura 3).

Numerosos ensayos clínicos avalan la eficacia de los AINEs en la profilaxis de diversas neoplasias digestivas, tales como los carcinomas colorrectal, gástrico y pancreático.[67-73] Los resultados de los estudios efectuados hasta el momento en relación al beneficio que pudieran aportar estos fármacos en la quimioprevención del adenocarcinoma esofágico muestran discordancia en sus conclusiones. A continuación se expone un resumen de la información científica disponible.

1. Evidencias epidemiológicas:

Ya en 1992 Thun y col,[73] publicaron un amplio estudio que incluyó información sobre 635.031 individuos, y en el que se determinó que la tasa de mortalidad por carcinoma esofágico, gástrico y colorrectal disminuía entre los consumidores de aspirina, especialmente si el consumo había sido frecuente y prolongado. Más tarde, un meta-análisis de Corley y col,[74] que revisó 9 estudios epidemiológicos acerca del consumo de AAS y AINEs y su influencia sobre la incidencia de cáncer esofágico, concluyó que los primeros poseían un efecto protector frente a la aparición de la neoplasia, y que aquél se incrementaba de forma dosis-dependiente.

En fecha reciente, Lindblad y col,[72] han corroborado en una muestra de más de 2 millones de personas, que el empleo continuado de AAS y del resto de AINEs se asocia a una disminución en el riesgo de cáncer esofágico del 24 y 18%, respectivamente. Sin embargo, los mismos autores apuntan la posibilidad de que el beneficio estuviera artefactado por la desigual prevalencia de desórdenes gastrointestinales entre los pacientes que consumen los fármacos y entre los que no lo hacen. Han postulado, entre otros argumentos, que el riesgo de cáncer esófago-gastrico está incrementado en sujetos con historia previa de síntomas digestivos altos, en los que tradicionalmente se contraindica la prescripción de drogas con potencial efecto gastrolesivo, lo cual puede introducir un importante sesgo en la interpretación de las asociaciones estadísticas.

No obstante, si asumimos que las molestias digestivas que padecen los individuos con EB, no se modifican significativamente en función de su capacidad de malignización o en los estadios iniciales del proceso, el razonamiento de Lindblad y col, difícilmente explica los resultados de sendos estudios, prospectivo y retrospectivo, en los que se concluye que los pacientes con EB que consumen AINEs regularmente presentan una menor tasa de degeneración carcinomatosa que aquellos que los emplean de forma ocasional o que simplemente no los han consumido.[75,76]

2. Evidencias experimentales:

En estudios realizados en animales se ha comprobado que tanto la actividad COX-1, como la COX-2 aumentan conforme lo hace la gravedad de la esofagitis. El daño mucoso puede ser revertido con inhibidores selectivos (DFU, MF-Tricíclico y celecoxib) y no selectivos de la COX-2 (Sulindac), obteniéndose además un beneficio significativo en la incidencia de adenocarcinoma.[77,78] Celecoxib ha demostrado además disminuir la aparición de metaplasia columnar en esófago distal, favorecer la apoptosis y frenar la proliferación celular.[79]

En cultivos celulares procedentes de epitelios de Barrett, y de adenocarcinoma esofágico la adición de inhibidores selectivos de COX-2 (Rofecoxib y NS-398) y/o COX-1 (Catequina) ha conseguido igualmente ventajas proliferativas, la inducción de la muerte celular programada y un bloqueo parcial de la angiogénesis.[11,18,21,80-82]

3. Evidencias en humanos:

Es en este apartado donde la información disponible es menos concluyente. Se ha comunicado una disminución en la expresión de marcadores de proliferación y un aumento de la apoptosis en pacientes con EB que consumían AINE regularmente,[83] e incluso tras un tratamiento de sólo 10 días con Rofecoxib 25 mg.[84] Sin embargo, un ensayo clínico que evaluó los efectos de un tratamiento con 25 mg de Rofecoxib durante 6 meses en pacientes con EB, obtuvo resultados discordantes.[85] Si bien el coxib consiguió una disminución de la COX-2, no obtuvo diferencias significativas tras el tratamiento en los índices de proliferación celular ni en el grado de displasia.

Un muy reciente estudio de Triadafilopoulos y col,[46] ha empleado en individuos con EB una terapia combinada consistente en esomeprazol 80 mg, AAS 325 mg y rofecoxib 25 mg, durante 10 días. Paradójicamente, con esta pauta no se consiguió disminuir los niveles de COX-2, aunque se obtuvo un descenso en los niveles de PGE2 y en los marcadores de proliferación celular (PCNA). A la vista de estos datos se debe plantear la posibilidad de que al menos una parte de los efectos antitumorales de los AINEs puedan ser consecuencia de mecanismos de acción independientes del bloqueo sobre la ciclooxigenasa.[10]

Costo-eficacia de las estrategias de quimioprevención con AINEs

En el caso del adenocarcinoma esofágico, los análisis sobre el costo-eficacia de la estrategia quimiopreventiva con COX-2 se basan en modelos informatizados de decisión basados en procesos de Markov. Éstos se construyen atribuyendo valores concretos a ciertas variables, como la efectividad de los AINEs en la profilaxis de la neoplasia y la capacidad degenerativa del esófago de Barrett, cuya magnitud real no ha podido ser firmemente establecida. Por este motivo, los resultados de los estudios disponibles deben ser asumidos con reservas. En general, puede considerarse que la quimioprevención con AINEs en los sujetos con EB y displasia de alto grado tiene una razón de costo-eficacia asumible para la mayor parte de los sistemas sanitarios occidentales, habiéndose cifrado el costo por año de vida ganado en unos 3.900 dólares en el mejor de los casos y en 5.000 dólares si los condicionantes asumidos resultan desfavorables (alto costo y baja efectividad del tratamiento). Sin embargo, cuando se plantea la opción de tratar a todos los pacientes con EB, tengan o no displasia, la decisión resulta controvertida. Se ha calculado un costo medio aproximado de 15.000 dólares por año de vida ganado, cifra que si bien no es demasiado elevada al compararla con el gasto de otras estrategias preventivas establecidas, pudiera incrementarse muy notablemente si los valores reales de las variables se alejan de los asumidos por el proceso informático.[86]

El análisis puede complementarse combinando la estrategia quimiopreventiva con aspirina con un programa de seguimiento endoscópico, y ajustando los resultados por calidad de vida (CV) de año ganado (es de suponer que la calidad de vida será inferior si el paciente padece un adenocarcinoma). Un estudio[87] que planteó esta alternativa concluyó lo siguiente:

1. La decisión de emplear aspirina es más efectiva y menos costosa que no hacerlo, obteniendo un beneficio de 0,19 años de vida ganados y ajustados por CV.
2. La combinación de aspirina y seguimiento endoscópico obtiene un beneficio de 0,27 años de vida ganados y ajustados por CV, con un coste añadido de 13.400 dólares (en total 49.600 dólares por año de vida ganado y ajustado por CV).
3. La combinación de aspirina y seguimiento endoscópico supera a la estrategia de sólo seguimiento endoscópico en años de vida ganados y ajustados por CV (0.06 más), y es menos costosa.

Seguridad de la quimioprevención con AINEs

Para que una estrategia quimiopreventiva sea aplicable, obviamente ha de ser segura. Se sabe que los AINEs multiplican por cuatro el riesgo de hemorragia digestiva y que los coxib elevan al doble el riesgo de accidentes cardiovasculares.[88,89] Estos efectos indeseados de los fármacos son responsables de una considerable tasa de mortalidad en la población general. Aún asumiendo que el efecto protector frente a la neoplasia se aproxime a una disminución del riesgo del 50%, es probable que el número de fallecimientos por los efectos indeseados pudiera superar al total de muertes por cáncer evitadas.

En base a estas predicciones, el diseño de las nuevas pautas de quimioprevención ha fijado su atención en el empleo de aspirina, ya que este fármaco, especialmente con su empleo a dosis bajas (inferiores a 500 mg/día), podría obtener un beneficio similar al resto de los AINEs, causando un menor número de eventos no deseados, e incluso disminuyendo la incidencia de complicaciones cardiovasculares tromboembólicas, gracias a su efecto antiagregante. El ensayo AspECT[90] ha aportado información relevante sobre esta cuestión y de acuerdo a sus resultados se puede concluir que asociando aspirina a antisecreción, y asumiendo que esta combinación es capaz de disminuir a la mitad el número de adenocarcinomas esofágicos en pacientes con EB, la estrategia es capaz de aportar una ventaja neta de supervivencia.

En resumen, puede afirmarse que si bien el mayor número de evidencias de quimioprevención se han obtenido con coxibs o AINEs diferentes a la aspirina, el perfil de seguridad de esta última (especialmente en combinación con IBP) y sus ventajas asociadas frente a comorbilidad cardiovascular la sitúan como el agente profiláctico de elección en un futuro.

Otras alternativas en quimioprevención del adenocarcinoma de esófago

Como hemos visto, la vía de la COX-2 no es la única que participa en la degeneración maligna del epitelio de Barrett. Existen vías alternativas de carcinogénesis, sobre las que cabría la posibilidad de actuar con la misma finalidad preventiva con la que se considera el empleo de los AINEs. Diversos estudios experimentales han comunicado resultados iniciales esperanzadores con cada uno de los siguientes grupos farmacológicos:

- *Bloqueadores de la ornitina decarboxilasa (ODC):* La alfa-difluorometilornitina (DFMO) es un inhibidor reversible de la ODC que ha demostrado *in vitro* disminuir la proliferación de las células metaplásicas y el contenido de poliamina de las mismas (necesaria para completar el ciclo celular). No obstante, no está claro que el descenso en la concentración de poliaminas se traduzca en una disminución del riesgo degenerativo. Por otro lado, el empleo de la DFMO está limitado por su alta ototoxicidad.[10]

De forma indirecta es posible interferir la función de la ODC mediante la utilización de ligandos del receptor gamma activado de proliferación del peroxisoma (PPARγ), tales como la troglitazona y la ciglitazona, que también podrían intervenir en la inhibición de la vía del factor de trascripción nuclear kappa (NFκB).[10,23]

- *Bloqueadores de las ciclinas (biomarcadores):* El flavopiridol es una flavona sintética con función inhibitoria sobre las quinasas dependientes de ciclina (cdk) que interactúan con la ciclina D1. Ambas, cdk y ciclina D1, son biomarcadores de riesgo neoplásico en el epitelio de Barrett. En ensayos en fase I, la asociación de flavopiridol con un agente quimioterapéutico (paclitaxel) consiguió respuestas totales o parciales en pacientes con adenocarcinoma esofágico. Se han propuesto como una firme posibilidad de quimioprevención en el EB.[10]

- *Bloqueadores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) inductor de COX-2:* Los anticuerpos monoclonales que bloquean el propio receptor y los inhibidores de la tirosina-quinasa (familia a la que pertenecen los EGFR), han sido empleados con éxito en numerosos ensayos terapéuticos para neoplasias diferentes al adenocarcinoma esofágico. Se considera que también pudieran ser de utilidad en el tratamiento de este último y en el del epitelio metaplásico de Barrett.[10]

- *Bloqueadores de los receptores de las prostaglandinas E2 (EP):* La inhibición de los receptores EP ha conseguido frenar la proliferación y la migración celular *in vitro* de líneas celulares de adenocarcinoma esofágico.[34]

- *Antioxidantes:* La asociación de antioxidantes al tratamiento antisecretor ha demostrado en modelos experimentales de esofagitis y en algunos estudios en humanos, reducir la activación del factor NFκB, del marcador de proliferación PCNA, y de los niveles de estrés oxidativo en la mucosa esofágica, así como prevenir el desarrollo de EB y adenocarcinoma esofágico.[91,92]

- *Antiestrógenos:* El uso de tamoxifeno se ha suge-

rido como posible alternativa preventiva y terapéutica para el adenocarcinoma esofágico.[35,93]

- *Inhibidores de la Telomerasa:* El bloqueo de la telomerasa induce, mediante detención del ciclo celular y apoptosis, una disminución del crecimiento celular selectivamente en células neoplásicas, por lo que el mecanismo podría constituir una eficaz diana para el tratamiento y la quimioprevención.[36,37]

Debe señalarse, no obstante, que si bien los fármacos citados en este apartado pueden considerarse como interesantes alternativas de futuro, hoy en día no existe base científica suficiente para indicar la administración de ninguno de ellos como agente terapéutico o profiláctico del adenocarcinoma esofágico. Por el momento su utilización se circunscribe a los estudios experimentales y a los ensayos clínicos.

Referencias

1. Van Lanschot JJ, Aleman BM, Richel DJ. Esophageal carcinoma: surgery, radiotherapy, and chemotherapy. Curr Opin Gastroenterol 2002;18:490-495.
2. DeMeester SR. Adenocarcinoma of the esophagus and cardia: a review of the disease and its treatment. Ann Surg Oncol 2006;13:12-30.
3. Bytzer P, Christensen PB, Damkier P, Vinding K, Seersholm N. Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population based study. Am J Gastroenterol 1999;94:86-91.
4. Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma: an update. JAMA 1993;270:1320.
5. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. Cancer 1998;83:2049-2053.
6. Falk GW. Barrett's Esophagus. Gastroentrology 2002; 122:1569-1591.
7. Conio M, Cameron AJ, Romero Y, Branch CD, Schleck CD, Burgart LJ, Zinsmeister AR, Melton III LJ, Locke III GR. Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County, Minnesota. Gut 2001; 48:304-309.
8. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med 1999; 340:825-831.
9. Fitzgerald RC. Genetics and prevention of oesophageal adenocarcinoma. Recent Results Cancer Res 2005;166:35-46.
10. Souza RF, Spechler SJ. Concepts in the prevention of adenocarcinoma of the distal esophagus and proximal stomach. CA Cancer J Clin 2005;55:334-351.
11. Kaur BS, Triadafilopoulos G. Acid- and bile-induced PGE(2) release and hyperproliferation in Barrett's esophagus are COX-2 and PKC-epsilon dependent. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002;283:327-334.
12. McManus DT, Olaru A, Meltzer SJ. Biomarkers of esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. Cancer Res 2004;64:1561-1569.
13. Kimchi ET, Posner MC, Park JO, Darga TE, Kocherginsky M, Karrison T, Hart J, Smith KD, Mezhir JJ, Weichselbaum RR, Khodarev NN. Progression of Barrett's metaplasia to adenocarcinoma is associated with the suppression of the transcriptional programs of epidermal differentiation. Cancer Res 2005;65:3146-3154.
14. Halm U, Tannapfel A, Breitung B, Breidert M, Wittekind CW, Mossner J. Apoptosis and cell proliferation in the metaplasia-dysplasia-carcinoma-sequence of Barrett's esophagus. Hepatogastroenterology 2000;47:962-966.
15. Whittles CE, Biddlestone LR, Burton A, Barr H, Jankowski JA, Warner PJ, Shepherd NA. Progression of Barrett's metaplasia to adenocarcinoma is associated with the suppression of the transcriptional programs of epidermal differentiation. J Pathol 1999;187:535-540.
16. Soslow RA, Remotti H, Baergen RN, Altorki NK. Suppression of apoptosis does not foster neoplastic growth in Barrett's esophagus. Mod Pathol 1999;12:239-250.
17. Van der Woude CJ, Jansen PL, Tiebosch AT, Beuving A, Homan M, Kleibeuker JH, Moshage H. Expression of apoptosis-related proteins in Barrett's metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence: a switch to a more resistant phenotype. Hum Pathol 2002;33:686-692.
18. Wilson KT. Angiogenic markers, neovascularization and malignant deformation of Barrett's esophagus. Dis Esophagus 2002;15:16-21.
19. Wilson KT, Fu S, Ramanujam KS, Meltzer SJ. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. Cancer Res 1998;58:2929-2934.
20. Lagorce-Pages C, Paraf F, Wendum D, Martin A, Flejou JF. Expression of inflammatory secretory phospholipase A2 and cytosolic phospholipase A2 in premalignant and malignant Barrett's oesophagus. Virchows Arch 2004;444:426-435.
21. Piazuelo E, Jimenez P, Lanas A. COX-2 inhibition in esophagitis, Barrett's esophagus and esophageal cancer. Curr Pharm Des 2003;9:2267-2280.
22. Buskens CJ, Ristimaki A, Offerhaus GJ, Richel DJ, Van Lanschot JJ. Role of cyclooxygenase-2 in the development and treatment of oesophageal adenocarcinoma. Scand J Gastroenterol 2003;239(Suppl):87-93.
23. Jenkins GJ, Harries K, Doak SH, Wilmes A, Griffiths AP, Baxter JN, Parry JM. The bile acid deoxycholic acid (DCA) at neutral pH activates NF-kappaB and induces IL-8 expression in oesophageal cells in vitro. Carcinogenesis 2004;25:317-323.
24. Abdel-Latif MM, O'Riordan J, Windle HJ, Carton E, Ravi N, Kelleher D, Reynolds JV. NF-kappaB activation in esophageal adenocarcinoma: relationship to Barrett's metaplasia, survival, and response to neoadjuvant chemoradiotherapy. Ann Surg 2004;239:491-500.
25. O'Riordan JM, Abdel-latif MM, Ravi N, McNamara D, Byrne PJ, McDonald GS, Keeling PW, Kelleher D, Reynolds JV. Proinflammatory cytokine and nuclear factor kappa-B expression along the inflammation-metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. Am J Gastroenterol 2005;100:1257-1264.
26. Kazumori H, Ishihara S, Rumi MA, Kadowaki Y, Kinoshita Y. Bile acids directly augment caudal related homeobox gene Cdx2 expression in oesophageal keratinocytes in Barrett's epithelium. Gut 2006;55:16-25.
27. Tselepis C, Perry I, Dawson C, Hardy R, Darnton SJ, McConkey C, Stuart RC, Wright N, Harrison R, Jankowski JA. Tumour necrosis factor-alpha in Barrett's oesophagus: a potential novel mechanism of action. Oncogene 2002;21:6071-6081.
28. Konturek PC, Nikiforuk A, Kania J, Raithel M, Hahn EG, Muhldorfer S. Activation of NFkappaB represents the central event in the neoplastic progression associated with Barrett's esophagus: a possible link to the inflammation and overexpression of COX-2, PPARgamma and growth factors. Dig Dis Sci. 2004;49:1075-1083.
29. Jankowski JA, Anderson M. Review article: management of oesophageal adenocarcinoma - control of acid, bile and inflammation in intervention strategies for Barrett's oesophagus. Aliment Pharmacol Ther

2004;20(Suppl)5:S71-S80.
30. Abdalla SI, Lao-Sirieix P, Novelli MR, Lovat LB, Sanderson IR, Fitzgerald RC. Gastrin-induced cyclooxygenase-2 expression in Barrett's carcinogenesis. Clin Cancer Res 2004;10:4784-4792.
31. Souza RF, Shewmake K, Terada LS, Spechler SJ. Acid exposure activates the mitogen-activated protein kinase pathways in Barrett's esophagus. Gastroenterology 2002;122: 299-307.
32. Souza RF, Shewmake K, Pearson S, Sarosi GA Jr, Feagins LA, Ramirez RD, Terada LS, Spechler SJ. Acid increases proliferation via ERK and p38 MAPK-mediated increases in cyclooxygenase-2 in Barrett's adenocarcinoma cells. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004;287:G743-8.
33. Sarosi GA Jr, Jaiswal K, Herndon E, Lopez-Guzman C, Spechler SJ, Souza RF. Acid increases MAPK-mediated proliferation in Barrett's esophageal adenocarcinoma cells via intracellular acidification through a Cl-/HCO3- exchanger. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005;289:G991-997.
34. Piazuelo E, Jimenez P, Strunk M, Santander S, Garcia A, Esteva F, Lanas A. Effects of selective PGE2 receptor antagonists in esophageal adenocarcinoma cells derived from Barrett's esophagus. Prostaglandins Other Lipid Mediat 2006;81:150-161.
35. Liu L, Chirala M, Younes M. Expression of estrogen receptor-beta isoforms in Barrett's metaplasia, dysplasia and esophageal adenocarcinoma. Anticancer Res 2004;24: 2919-2924.
36. Shammas MA, Koley H, Beer DG, Li C, Goyal RK, Munshi NC. Growth arrest, apoptosis, and telomere shortening of Barrett's-associated adenocarcinoma cells by a telomerase inhibitor. Gastroenterology. 2004;126(5):1337-1346.
37. Shammas MA, Koley H, Batchu RB, Bertheau RC, Protopopov A, Munshi NC, Goyal RK. Telomerase inhibition by siRNA causes senescence and apoptosis in Barrett's adenocarcinoma cells: mechanism and therapeutic potential. Mol Cancer 2005;4:24.
38. Sihvo EI, Salminen JT, Rantanen TK, Ramo OJ, Ahotupa M, Farkkila M, Auvinen MI, Salo JA. Oxidative stress has a role in malignant transformation in Barrett's oesophagus. Int J Cancer 2002;102:551-555.
39. Sihvo EI, Ruohtula T, Auvinen MI, Koivistoinen A, Harjula AL, Salo JA. Simultaneous progression of oxidative stress and angiogenesis in malignant transformation of Barrett esophagus. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126: 1952-1957.
40. Jimenez P, Piazuelo E, Sanchez MT, Ortego J, Soteras F, Lanas A. Radicals and antioxidant systems in reflux esophagitis and Barrett's esophagus. World J Gastroenterol 2005;11:2697-2703.
41. Morgan C, Alazawi W, Sirieix P, Freeman T, Coleman N, Fitzgerald R. In vitro acid exposure has a differential effect on apoptotic and proliferative pathways in a Barrett's adenocarcinoma cell line. Am J Gastroenterol 2004;99:218-224.
42. Fitzgerald RC, Omary MB, Triadafilopoulos G. Dynamic effects of acid on Barrett's esophagus. An ex vivo proliferation and differentiation model. J Clin Invest 1996;98: 2120-2128.
43. Kaur BS, Ouatu-Lascar R, Omary MB, Triadafilopoulos G. Bile salts induce or blunt cell proliferation in Barrett's esophagus in an acid-dependent fashion. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000;278:1000-1009.
44. Smythe A, Bird NC, Troy GP, Ackroyd R, Johnson AG. Does the addition of a prokinetic to proton pump inhibitor therapy help reduce duodenogastro-oesophageal reflux in patients with Barrett's oesophagus? Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:305-312.
45. Ouatu-Lascar R, Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G. Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. Gastroenterology 1999;117:327-335.
46. Triadafilopoulos G, Kaur B, Sood S, Traxler B, Levine D, Weston A. The effects of esomeprazole combined with aspirin or rofecoxib on prostaglandin E2 production in patients with Barrett's oesophagus. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:997-1005.
47. El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, Kuebeler M, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2004;99:1877-1883.
48. Fitzgerald RC, Lascar R, Triadafilopoulos G. Review article: Barrett's oesophagus, dysplasia and pharmacologic acid suppression. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:269-276.
49. Sharma P. Barrett esophagus: will effective treatment prevent the risk of progression to esophageal adenocarcinoma? Am J Med. 2004;117 (Suppl 5A):S79-S85.
50. Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis. Am J Gastroenterol 2003;98:2390-2394.
51. Haigh CR, Attwood SE, Thompson DG, Jankowski JA, Kirton CM, Pritchard DM, Varro A, Dimaline R. Gastrin induces proliferation in Barrett's metaplasia through activation of the CCK2 receptor. Gastroenterology 2003;124: 615-625.
52. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, Raufman JP, Sampliner R, Schnell T, Sontag S, Vlahcevic ZR, Young R, Williford W. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285:2331-2338.
53. Malesci A, Savarino V, Zentilin P, Belicchi M, Mela GS, Lapertosa G, Bocchia P, Ronchi G, Franceschi M. Partial regression of Barrett's esophagus by long-term therapy with high-dose omeprazole. Gastrointest Endosc 1996;44:700-705.
54. Srinivasan R, Katz PO, Ramakrishnan A, Katzka DA, Vela MF, Castell DO. Maximal acid reflux control for Barrett's oesophagus: feasible and effective. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:519-524.
55. Sharma P, Sampliner RE, Camargo E. Normalization of esophageal pH with high-dose proton pump inhibitor therapy does not result in regression of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 1997;92:582-585.
56. Sampliner RE. Effect of up to 3 years of high-dose lansoprazole on Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 1994;89:1844-1848.
57. Cooper BT, Neumann CS, Cox MA, Iqbal TH. Continuous treatment with omeprazole 20 mg daily for up to 6 years in Barrett's oesophagus. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:893-897.
58. Sharma P, Morales TG, Bhattacharyya A, Garewal HS, Sampliner RE. Squamous islands in Barrett's esophagus: what lies underneath? Am J Gastroenterol 1998;93:332-335.
59. Hornick JL, Blount PL, Sanchez CA, Cowan DS, Ayub K, Maley CC, Reid BJ, Odze RD. Biologic properties of columnar epithelium underneath reepithelialized squamous mucosa in Barrett's esophagus. Am J Surg Pathol 2005;29:372-380.
60. Fosslien E. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia. Ann Clin Lab Sci 2000;30:3-21.
61. Shirvani VN, Ouatu-Lascar R, Kaur BS, Omary MB, Triadafilopoulos G. Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: Ex vivo induction by bile salts and acid exposure. Gastroenterology 2000; 118:487-496.
62. Lagorce C, Paraf F, Vidaud D, Couvelard A, Wendum D, Martin A, Flejou JF. Cyclooxygenase-2 is expressed frequently and early in Barrett's oesophagus and associated adenocarcinoma. Histopathology 2003;42:457-465.
63. Cheong E, Igali L, Harvey I, Mole M, Lund E, Johnson IT, Rhodes M. Cyclo-oxygenase-2 expression in Barrett's oesophageal carcinogenesis: an

immunohistochemical study. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:379-386.
64. Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, Green H, Attwood SE. Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. Am J Gastroenterol 2001;96:990-996.
65. Kandil HM, Tanner G, Smalley W, Halter S, Radhika A, Dubois RN. Cyclooxygenase-2 expression in Barrett's esophagus. Dig Dis Sci 2001;46:785-789.
66. Bhandari P, Bateman AC, Mehta RL, Stacey BS, Johnson P, Cree IA, Di Nicolantonio F, Patel P. Prognostic significance of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in patients with surgically resectable adenocarcinoma of the oesophagus. BMC Cancer 2006;6:134.
67. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su LK, Levin B. The Effect of Celecoxib, a Cyclooxygenase-2 Inhibitor, in Familial Adenomatous Polyposis. N Engl J Med 2000;342:1946-1952.
68. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hylind LM, Celano P, Booker SV, Robinson CR, Offerhaus GJ. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 1993;328:1313-1316.
69. Gupta RA, Dubois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. Nat Rev Cancer 2001;1:11-21.
70. Ding XZ, Tong WG, Adrian TE. Blockade of cyclooxygenase-2 inhibits proliferation and induces apoptosis in human pancreatic cancer cells. Anticancer Res 2000; 20:2625-2631.
71. Sawaoka H, Kawano S, Tsuji S, Tsujii M, Murata H, Hori M. Effects of NSAIDs on proliferation of gastric cancer cells in vitro: possible implication of cyclooxygenase-2 in cancer development. J Clin Gastroenterol. 1998;27 Suppl 1:S47-52.
72. Lindblad M, Lagergren J, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:444-450.
73. Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Aspirin use and risk of fatal cancer. Cancer Res 1993;53:1322-1327.
74. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2003;124:47-56.
75. Vaughan TL, Dong LM, Blount PL, Ayub K, Odze RD, Sanchez CA, Rabinovitch PS, Reid BJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of neoplastic progression in Barrett's oesophagus: a prospective study. Lancet Oncol 2005;6:945-952.
76. Tsibouris P, Hendrickse MT, Isaacs PE. Daily use of non-steroidal anti-inflammatory drugs is less frequent in patients with Barrett's oesophagus who develop an oesophageal adenocarcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:645-655.
77. Lanas A, Jimenez P, Ferrandez A, Escartin A, Arenas J, Esteva F, Ortego J. Selective COX-2 inhibition is associated with decreased mucosal damage induced by acid and pepsin in rabbit esophagitis. Inflammation. 2003;27:21-29.
78. Buttar NS, Wang KK, Leontovich O, Westcott JY, Pacifico RJ, Anderson MA, Krishnadath KK, Lutzke LS, Burgart LJ. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus. Gastroenterology 2002;122:1101-1112.
79. Oyama K, Fujimura T, Ninomiya I, Miyashita T, Kinami S, Fushida S, Ohta T, Koichi M. A COX-2 inhibitor prevents the esophageal inflammation-metaplasia-adenocarcinoma sequence in rats. Carcinogenesis 2005;26:565-570.
80. Buttar NS, Wang KK, Anderson MA, Dierkhising RA, Pacifico RJ, Krishnadath KK, Lutzke LS. The effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition in Barrett's esophagus epithelium: an in vitro study. J Natl Cancer Inst 2002; 94:422-429.
81. 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;60:5767-5772.
82. Vona-Davis L, Riggs DR, Jackson BJ, McFadden DW. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses growth and induces apoptosis in human esophageal adenocarcinoma cells. Cancer Res 2000;60(20):5767-5772.
83. Amano Y, Ishihara S, Kushiyama Y, Yuki T, Takahashi Y, Chinuki D, Miyake T, Miyaoka Y, Rumi MA, Ishimura N, Adachi K, Kinoshita Y. Barrett's oesophagus with predominant intestinal metaplasia correlates with superficial cyclo-oxygenase-2 expression, increased proliferation and reduced apoptosis: changes that are partially reversed by non-steroidal anti-inflammatory drugs usage. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:793-802.
84. Kaur BS, Khamnehei N, Iravani M, Namburu SS, Lin O, Triadafilopoulos G. Rofecoxib inhibits cyclooxygenase 2 expression and activity and Gastroenterology 2002;123:60-67.
85. Sopeña F, Lanas A, Ortego J, Alcedo J, Bujanda L, Cosme A, Piqué JM, Parra A, Quintero E, Ferrández A. Inhibition of esophageal mucosal epithelial cell proliferation in patients with Barrett's esophagus. Preliminary results of a randomized controlled trial of long-term treatment with a cox-2 inhibitor. Gut 2004; 53 (Suppl 6) S62.
86. Sonnenberg A, Fennerty MB. Medical decision analysis of chemoprevention against esophageal adenocarcinoma. Gastroenterology 2003;124:1758-1766.
87. Hur C, Nishioka NS, Gazelle GS. Cost-effectiveness of aspirin chemoprevention for Barrett's esophagus. J Natl Cancer Inst 2004;96:316-325.
88. Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, Rodrigo L, Balanzo J, Bajador E, Almela P, Navarro JM, Carballo F, Castro M, Quintero E; Investiga-tors of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. Am J Gastroenterol 2005;100:1685-1693.
89. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam MA, Baron JA; Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005;352:1092-1102.
90. Jankowski J, Barr H. proving surveillance for Barrett's oesophagus: AspECT and BOSS trials provide an evidence base. BMJ 2006;332:1512.
91. Piazuelo E, Cebrian C, Escartin A, Jimenez P, Soteras F, Ortego J, Lanas A. Superoxide dismutase prevents development of adenocarcinoma in a rat model of Barrett's esophagus. World J Gastroenterol 2005;11:7436-7443.
92. Lee JS, Oh TY, Ahn BO, Cho H, Kim WB, Kim YB, Surh YJ, Kim HJ, Hahm KB. Involvement of oxidative stress in experimentally induced reflux esophagitis and Barrett's esophagus: clue for the chemoprevention of esophageal carcinoma by antioxidants. Mutat Res 2000;480-481:189-200.
93. Akgun H, Lechago J, Younes M. Estrogen receptor-beta is expressed in Barrett's metaplasia and associated adenocarcinoma of the esophagus. Anticancer Res 2002;22:1459-1461.