

## Oral Kanserlerde Kimyasal Korunma

### *Chemoprevention in Oral Cancers*

Pelin GÜNERİ

Ege Üniversitesi, Düşükimli Fakültesi, Oral Diagnoz ve Radyoloji AD, İZMİR

#### Özet

Oral kavite kanserleri, gençlerde de giderek artan oranlarda görülen ve tüm tıbbi gelişmelere karşı ölüm oranının hala yüksek olduğu bir hastalık. Bu nedenle, oral kansere dönüşüm potansiyeli bulunan lökoplastik ve eritroplastik gibi lezyonların erken dönemde belirlenmesi ve risk grubunu oluşturan bireylerde uygun tedavi programlarını kullanarak oral kanser oluşumunu engellemesi veya geciktirmesi önem taşımaktadır. Sunulan derlemede oral kanser etiopatogenezi kısaca gözden geçirilerek, çeşitli kimyasal korunma yöntemleri değerlendirildi ve dişhekimlerinin bu konudaki bilgilerinin güncelleştirilmesi amaçlandı.

**Anahtar sözcükler:** Oral kanser, kimyasal korunma, siklooksiygenaz

#### Abstract

Despite the immense advances in medicine, oral cancer is still a highly lethal disease which is becoming increasingly common in young individuals. Therefore, it is vital to provide early identification of lesions with high oral cancer development potentials such as leukoplakia and erythroplakia, and to apply proper therapeutic regimens to prevent or delay oral cancer development in high risk patients. This paper reviews the etiopathogenesis of oral cancer, evaluations the methods of chemoprevention, and aims to update the knowledge of dental practitioners about oral cancer.

**Keywords:** Oral cancer, chemoprevention, cyclooxygenase

#### Giriş

Oral kavite kanserleri, son yıllarda gençlerde de hızla artan oranlarda görülmeye başlayan ve tüm çabalara karşın ölüm oranının hala yüksek olduğu bir hastalık. Bu kanser türünde tanı konmadan uzun yıllar öncesinde çoğunlukla beyaz (lökoplastik) veya kırmızı lekeler (eritroplastik) şeklinde mukozal değişimler gözlenmektedir; ancak bu prekanseröz lezyonların yalnızca küçük bir kısmı kansere dönüşmektedir.<sup>1,2</sup> Hekimler için önemli olan ise, asıl risk taşıyan lökoplastik ve eritroplastiklerin diğerie-

rinden ayırt edilmesi ve böylece, kanser oluşumunun engellenmesidir. Bununla birlikte, oral prekanseröz lezyonlardaki moleküler işaretler üzerinde yapılan pek çok araştırmada güvenilir bir prognostik işaret belirlenemeden, bu tür oluşumlar için coğulukla 'bekle ve izle' yaklaşımı öngörülmektedir.<sup>2</sup>

Son yıllarda yapılan çalışmalar, oral kavitede ilerde kanser oluşturma potansiyeli olan lezyonları bulunan bireyleri belirlemek amacıyla büyük genetik saptamalara ilişkin verilerin kullanılabilirliğini göster-

mektedir. Böylece, oral lökoplakilerden oral eritoplakilere ve hatta uzman patologlar tarafından malign potansiyeli olmadığı düşünülen lezyonlara dek birçok oluşumun, ileride kanser oluşturma riski taşıyıp taşımadıkları DNA anöoploidisi ile belirlenebilmesi kriterlerdir (anöoploldi: normal kromozom sayısından bir veya birkaç kromozom fazla veya eksik olma durumu).<sup>1,2</sup>

### Kanser gelişiminin genel mekanizması

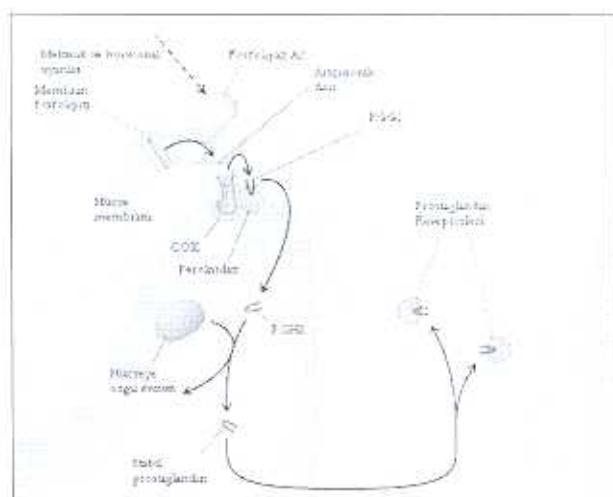
Kanser oluşumunun ilk adımı, tek bir hücrede anomral çoğalmaya neden olan genetik bir değişimdir ve bunun ardından, tümör hücrelerinden kökenli bir hücre popülasyonu hızla çoğalmaya başlar. Bu tümör popülasyonlarında ek mutasyonların meydana gelmesi ile tümör gelişimi devam eder. Oluşan mutasyonların bir kısmı hücreye daha hızlı büyümeye gibi bir avantaj sağlar ve sonuça, hızla buyuyen bu hücreler tümör popülasyonunda çoğunluğu oluştururlar. Bu olay, klonal seleksiyon olarak adlandırılır; çünkü tümör hücrelerinin artmış büyümeye hızı veya benzeri (uzun yaşama, invazyon, metastaz) niteliklerine sahip, yeni bir grup tümör hücresi oluşmaktadır. Klonal seleksiyon, tümör gelişimi boyunca sürer ve böylece tümörler daha hızlı büyümeye ve yayılmaya devam ederler.<sup>3</sup>

Bir tümörün büyümeyi desteklemek için, çoğalan tümör hücrelerinin ihtiyacı olan oksijen ve besinleri sağlayacak yeni kan damarlarına gereksinim vardır. Bu da, tümör hücrelerinin sağladıkları büyümeye faktörlerinin çevre dokudaki kapillerlerin duvarlarında bulunan endotel hücreleri uyararak, tümör içine yeni kapillerlerin büyümeyi sağlamaları ile gerçekleşir (angiogenizis). Yeni kan damarlarının olması yalnızca tümörün büyümeyi desteklemekte değil, metastaz olayında da önem taşır. Anjiogenik uyanya cevap olarak oluşan ve aktif olarak büyütlenen yeni kapillerler, tümör hücrelerince kolayca ele geçiriliyor ve kanser hücrelerinin dolaşma katılılarak metastaz yapabilmeleri için mükemmel bir ortam hazırlırlar.<sup>3,4</sup>

### Kanser mekanizmasında siklooksigenazların rolü

Moleküler biyoloji düzeyinde kanser mekanizmasını araştıran çalışmalar kolon kanserleri başta olmak üzere birçok kanser türünde siklooksigenazların

(COX) etkinliğini ortaya koymuştur.<sup>5-13</sup> Bir prostaglandin-endoperoksit sentez ürünü olan COX, araşidonik asitten prostaglandin meydana gelmesini katalizler (Şekil 1). Prostaglandinler ise birçok farklı fizyolojik ve fizyopatolojik olayda çok önemli rolü olan lipid sinyal mediyatörleridir ve enflamasyon, hücre çoğalması, savunma, damarsal bütünlüğün korunması, kemik metabolizması, üreme, ağrı algılaması ve gastrointestinal koruma gibi olaylarda görev alırlar.<sup>9, 13-25</sup>



**Şekil 1.** COX izoformlarıyla yönlendirilen prostaglandin biosentezi. Fosfolipaz A<sub>2</sub>'nın aktivasyonuyla başlar. Bu, hücre membran fosfolipitlerinden araşidonik asit salımı yaratır. Araşidonik asit daha sonra COX ve peroksidaz enzimleriyle bağlanarak stabil olmayan prostaglandin O<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>'ye dönüşür. Bunlar da hücreye özgü çeşitli enzimlerce daha stabil prostaglandinlere çevrilirler ve salınarak, aynı veya komşu hücredeki prostaglandin reseptörlerine bağlanırlar.

COX enzimlerinin COX-1, COX-2 ve COX-3 olmak üzere 3 izoformu bulunmaktadır.<sup>25</sup> Bunlardan ilki olan COX-1'in birçok fizyolojik fonksiyonu vardır. Prostasiklin ve prostaglandin E2 yoluyla damarlarda vazodilatasyon oluştururken, endotelden salındığında antitrombojenik, mideden salındığında ise hücre koruyucu etki meydana getirir. Ayrıca, santral sinir sistemi ve duyusal fonksiyonlarda da rolü bulunmaktadır.<sup>26-28</sup> Normal hücrelerde çok az oranda bulunan COX-2 salımı ise enfamatuvlar ve mitojenik uyarılar sonucunda sitokinler, endotoksinler ve büyümeye faktörleri tarafından yapılr ve

enflamasyona yanıtın oluşmasında ve neoplazik hücre gelişiminde önemli rolü vardır.<sup>15,19,21,22,28</sup> Bir diğer COX enzimi olan ve COX-2'nin katalitik bir varyantı olabileceğinin düşünülen COX-3 ise, enflamasyonun geç döneminde gözlenir ve prostanoïdlerin antienflamatuar elemanlarının salımı sağlar.<sup>25</sup>

Günümüze dek yapılan araştırmalar, COX-2 düzeyinin kolon, mide, meme, özofagus, akciğer, karaciğer, pankreas ve beyin tümörlerinde yükseldiğini<sup>13,21,24,28,29</sup> ve COX-2'nin tümör oluşumuna ve tümör hücrelerinin malign fenotipine etkisinin prostaglandinler yoluyla olduğunu göstermektedir.<sup>9,10,15,16,24</sup> Bu olaydaki etki mekanizmalarının başlıca apoptozis (doğal hücre ölümünün) inhibitörünü, angiogenezin ve invazivliğin artışı, enflamasyon/immüenosüpresyonun düzenlenmesi ve prokarsinojenlerin karsinojenlere dönüşümüdür.<sup>10,12,13,15,29</sup> COX-2 salımı ile apoptozisin inhibitör arasında direkt bir ilişkinin olduğu, COX-2'nin anomalî gösteren hücrelerin ömrünü uzattığı ve böylece tümör oluşum riskini artıran ardisık genetik değişikliklerin birikmesine neden olduğu bildirilmiştir.<sup>10,12,13,15,24</sup> Doğal hücre ölümünü düzenleyen başlıca gen olan p53, COX-2 salımı arttıkça baskılanmakta ve böylece apoptozis engellenmektedir.<sup>30,33</sup> Ayrıca, COX-2 artışı prostaglandin E2 düzeyinde yükselme yaratarak pro- ve antiapoptotik faktörlerin yeniden düzenlenmesine neden olmaktadır. COX-2 sigarada bulunan benzopiren gibi kimyasalları mutajenik forma dönüştürmektedir ve DNA'ya bağlanmalarını sağlamaktadır. Aynı sırada, tümör hücrelerinden salınan koloni oluşumunu uyarıcı faktörler (colony-stimulating factors), monosit ve makrofajları aktifleyerek PGE<sub>2</sub> sentezini başlatırlar ve savunma sistemi düzenleyicisi olan hücrelerin (lenfokinler, T ve B hücreleri) sitotoksik etkilerinin baskılanmasına neden olurlar.<sup>13,15</sup>

Anjiogenezis ve invazivlik açısından incelendiğinde ise, COX-2 aktivitesi büyümeye faktörlerini ve matris proteinazlarının salımalarını artırmaktadır.<sup>13,24,28,34</sup> Kanser hücresinin çoğalmasını ve yayılmasını artırıcı bu etkileri nedeniyle hastalardaki COX-2 düzeyinin yüksekliği, прогнозun kötü olduğunu gösteren bulgulardan birisi olarak kabul edilmektedir.<sup>24,29,32,35</sup>

Siklooksigenaz enzimlerinden COX-2 salımı tüm kanserlerinin gelişiminde, invazyonunda ve metas-

tazında olduğu gibi, skuamoz hücreli karsinom (SCC) olgularında da artmaktadır.<sup>1,13,20,29,36</sup> COX-2'lerin ve bunu izleyen märkerlerin oral kanserin premalign ve malign aşamalarındaki salımı artış örnekleri üzerinde incelendiğinde; oral premalign lezyonlarda apoptozis ve anjiogenezis ile ilişkili biyo-işaretlerin salımlarındaki değişikliklerden çok daha önce COX-2 gen salımının farklılığı saptanmıştır.<sup>37</sup> Immünohistokimyasal olarak değerlendirildiğinde SCC ve displazi olgularında COX-2 proteini yaygın olarak bulunur, ancak hiperplazi ve papilloma larda yalnızca bazal hücrelerde gözlenir. Sağlıklı dokularda ise kimi örneklerde yalnızca normal epitelin bazal hücrelerinde zayıf bir boyanma saptanmıştır.<sup>2,22,28,38</sup> Displazi oranı arttıkça COX-2 düzeyinin artığı ve bu bulgunun DNA anöploidisi ile uyum gösterdiği bildirilmiştir.<sup>12</sup> Aynı sırada, COX-2 inhibitörleri ile tümör hücrelerinin radyoterapi sırasında radyasyona karşı duyarlılığının artırılabilmesi gösterilmiştir.<sup>11,34</sup> Bilindiği gibi, radyasyon hücrelerin bölünme ve proliferasyon özelliklerine etki eder ve hücre yaşamını veya ölimünü düzenleyen sinyal yollarındaki gen salımlarını başlatır.<sup>34</sup> Selekif COX-2 inhibitörleri ile COX-2'nin antiapoptotik özellikleri baskılandığında radyasyonun etkisinde artma gözlenmesinin nedeni, hücrenin radyasyon duyarlığını direkt olarak artırılması ve tümör vasküllerizasyonunun direkt inhibisyonudur.<sup>34</sup>

### Kanserden korunmada kimyasal ajanların kullanımı

Kimyasal ajanlar kullanarak kanser gelişiminin geciktirilmesi, geriye döndürülmesi veya durdurulması kimyasal koruma (*chemoprevention*) olarak tanımlanmaktadır.<sup>19,39</sup> Deneyel hayvan çalışmaları ve klinik araştırmalarda kanseri önleyici ajanlar olarak etkili olabileceği düşünülen birçok kimyasal bileşik saptanmıştır.<sup>19,39</sup> Bunlar arasında, COX-2 fonksiyonunu baskılayan retinoidler, ursilik asit, non-steroid antienflamatuarlar ve antioksidanlar özellikle dikkat çekmektedir.<sup>16,19,38,39,40-42</sup>

### Retinoitler

A vitamininin doğal veya kimyasal türevi olan retinoidler normal, premalign ve malign hücrelerin büyümeye ve differansiyasyonlarının düzenlenme-

sinde iki önemli nükleer reseptör yoluyla etkili olurlar; bunların ilki retinoik asit reseptörleri, ikinci ise retinoid X reseptörleridir. Hayvan deneyleri, A vitamini yetmezliğinin kanser oluşumuyla ilişkili olduğunu ve kimyasal karsinojenlere karşı duyarlılığı artırdığını ortaya koymustur. Bu bulgular, A vitamini yetmezliği olan bireylerde kanser gelişme riskinin daha fazla olduğunu gösteren epidemiyolojik araştırmalarla da desteklenmiştir. Moleküler düzeyde incelendiğinde ise, premalign ve birçok malign lezyonda nükleer retinoid reseptörlerinin salımının ve fonksiyonunun değişmiş olduğu belirlenmiştir.<sup>43</sup> Retinoidler, bazal hücrelerdeki COX-2 salımını veya epitelial büyümeye faktörü (EGF) kökenli COX-2 induksiyonunu baskıluyarak ve prostaglandin E2 sentezini engelleyerek SCC hücreleri üzerinde büyümeyi ve çoğalmayı azaltıcı etki göstermişlerdir.<sup>12,13,19,42,44</sup>

### **Ursilik asit**

Ursilik asit biberiye bitkisinde bulunan ve antiinflamatuar, antiproliferatif, antiviral, antimutagenik ve antiinvaziv etkileri olan bir bitkisel komponenttir ve kanser hücrelerinde antiproliferatif ve apoptotik etkilidir.<sup>45-47</sup> Triterpen saponin olarak da tanımlanan ursilik asit ve doğal ürünü olan metil-ursolat beta-D-glukozit, direkt olarak DNA senteziyle ilişkili olan çeşitli enzimlerin fonksiyonlarını değiştirir ve böylece sitotoksik etki yaratırlar.<sup>48</sup> Oluşan antikarsinojenik etki hem tümör hücrelerinde apoptosisu başlatarak, hem de normal hücrelerin malign hücrelere dönüşmelerini engelleyerek meydana gelir.<sup>48</sup> Yani sıra, ursilik asit COX-2 enziminin salımını ve dolayısıyla da prostaglandin E2'nin sentezini baskılamaktadır.<sup>41</sup>

### **Selekoksib**

Bu kimyasal koruyucu ajanların dışında, yeni bir COX-2 inhibitörü olan selekoksibin tümör hücresinin büyümeye hızının azaltılmasında ve hacminin küçültülmesinde etkin olduğu ve tümör alanlarının daki yeni damar sayısında da belirgin ölçüde azalma meydana getirdiği ortaya konmuştur.<sup>9,13,36</sup> Selekoksib kanser hücrelerini baskılayan proteinlerin (p27kip1, p21, waf1 ve F-box skp2) salımını başlatarak,<sup>49</sup> PGE<sub>2</sub> ve vasküler endotelial büyümeye

faktörü (VEGF) üretimini azaltarak, dolayısıyla angiogenezi engelleyerek bu etkiyi oluşturur.<sup>13</sup> Benzer şekilde, seçici bir COX-2 inhibitörü olan nimesulidin de farelerde dil kanseri oluşumunda doza bağımlı olarak kimyasal bir koruyucu potansiyeli olduğu bildirilmiştir.<sup>50</sup>

Aspirin ve sulindak gibi COX izoenzimleri üzerinde baskılıyıcı etkileşimi sahip ajanlar da COX-2 seçiciliği olan non-steroid antiinflamatuar ajanlar gibi kanser önleyici etkileşimi sahiptirler.<sup>9,14,16</sup> Aspirin COX-2 enzimini asetilleyerek, tümör gelişme olasılığı bulunan alanda kanser baskılayıcı 15R-hidroksielikosatetraenoik asit oluşmasını sağlamaktadır. Ayrıca, aspirinin salisilik asite dönüşmesi sonucunda siklooksigenazdan bağımsız bir antiinflamatuar mekanizma devreye girmekte ve salisilik asidin enflamatuar yanıt gen düzeyinde önlemesi mümkün olmaktadır.<sup>9,14,50</sup>

Bir diğer non-steroid antiinflamatuar ajan olan ve COX-2 inhibisyonu yaparak etki eden sulindakin kolon kanserlerinde olduğu gibi<sup>51</sup> oral skuamoz hücreli karsinoma hücrelerinde de büyümeye, apoptosis ve hücre döngüsü üzerinde değişiklikler yarattığı ve sulindakin sülfit ve sulfon metabolitlerinin bu etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir.<sup>52</sup>

Kimyasal olarak kanserden korunma programlarının uygulanacağı hasta grupları daha önce üst sindirim ve solunum yolu kanseri tanısı konmuş ya da displazik lezyonları olan veya 45 yaşının üzerindeki sigara, alkol alışkanlığı olan kişilerdir.<sup>13</sup> Ancak, koruyucu amaçla kullanılan COX inhibitörlerinin bir yandan COX-2 enzimini baskılayarak terapötik antiinflamatuar etki oluştururken, öte yandan da COX-1 enzimini baskılayarak kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem, ülseröz doku iyileşmesi, doğurganlık ve böbrek fonksiyonları üzerinde olumsuz yan etkiler meydana getirdikleri bilinmektedir.<sup>20,25,26,27,53</sup> COX-2 inhibitörleri arasında en sık kullanılanlardan birisi olan selekoksib'in yan etkilerini daha da aza indirmek amacıyla, Wang ve ark.<sup>50</sup> ile Athar ve ark.<sup>50</sup> bu ajanın topikal kullanımının etkinliğini araştırmışlar ve polimer bir film tarafından taşınarak uygulanın selekoksib'in oral kanser<sup>56</sup> ve deri hücrelerinin topikal olarak inhibisyonunda da etkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>50</sup>

## Sonuç

COX-2 inhibitörleri başta olmak üzere kanser oluşumunu engelleme veya durdurma çalışmalarında birçok klinikajın etkinliği yoğun biçimde değerlendirilmektedir. Klinikaj olarak koruyucu programların ilk adımını oral kanser için risk grubunu oluşturan bireylerin tanımlanması ve bellrlenmesi oluşturmaktadır. Bu ilk basamakta, premalign lezyonların tanılanması en yetkin meslek grubu olan dişhekimlerine de büyük sorumluluklar düşmektedir. Dişhekimlerinin aktif olarak görev alacakları bu tür tarama projeleri sonucunda saptanan risk gruplarında terapötik yan etkileri göz önüne alınarak yapılacak değerlendirmeler sonucunda klinikaj koruyucu yöntemlerin hekimler tarafından uygulanmasının, oral kanser insidansının ve prevalansının azaltılmasında büyük bir fırsat sağlayacağı düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. Scully C, Sudbo J, Speight PM. Progress in determining the malignant potential of oral lesions. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 251-256.
2. Sudbo J, Reith A. Which putatively pre-malignant oral lesions become oral cancers? *J Oral Pathol Med* 2003; 32:63-70.
3. Cooper GM. *The cell: A molecular approach*. Sinauer Associates, Sunderland, MA, ABD, 1996, 559-628.
4. Chen J-Y, Jin Y-T, Shieh D-B, Tsai S-T, Wu I-W. Molecular characterization of angiogenic properties of human oral squamous cell carcinoma cells. *Oral Oncol* 2002; 38: 699-705.
5. Herendeen JM, Lindley C. Use of NSAIDs for the chemoprevention of colorectal cancer. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1664-1674.
6. Moran EM. Epidemiological and clinical aspects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer risks. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2002; 21: 193-201.
7. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 252-66.
8. Dermond O, Ruegg C. Inhibition of tumor angiogenesis by non-steroidal anti-inflammatory drugs: emerging mechanisms and therapeutic perspectives. *Drug Resist Updat* 2001; 4: 314-321.
9. Kanekura T, Higashi Y, Kanzaki T. Inhibitory effects of 9-cis-retinoic acid and pyrrolidinedithiocarbamate on cyclooxygenase (COX)-2 expression and cell growth in human skin squamous carcinoma cells. *Cancer Lett* 2000; 161:177-183.
10. Sunitani K, Kamijo R, Toyoshima T, Nakaniishi Y, Takizawa K, Hatori M, Nagumo M. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 results in inhibition of proliferation of oral cancer cell lines via suppression of prostaglandin E2 production. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 41-47.
11. Terakado N, Shintani S, Yano J, Chunnan L, Mihara M, Nakashiro KV, Hamakawa H. Overexpression of cyclooxygenase-2 associated with radioresistance in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2004; 40: 383-389.
12. Sudbo J, Ristimaki A, Sondresen JE, Kildal W, Boysen M, Koppang HS, Reith A, Risberg B, Nesland JM, Bryne M. Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in high-risk premalignant oral lesions. *Oral Oncol* 2003; 39: 497-505.
13. Mohan S, Epstein JB. Carcinogenesis and cyclooxygenase: the potential role of COX-2 inhibition in upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* 2003; 39: 537-546.
14. Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res* 1998; 47 Suppl 2: S78-87.
15. Dannenberg AJ, Altorki NK, Boyle JO, Lin DT, Subbaramaiah K. Inhibition of cyclooxygenase-2: An approach to preventing cancer of the upper aerodigestive tract. *Cancer Prev* 2001; 952: 109-115.
16. Raz A. Is inhibition of cyclooxygenase required for the anti-tumorigenic effects of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs (NSAIDs)? In vitro versus in vivo results and the relevance for the prevention and treatment of cancer. *Biochem Pharmacol* 2002; 63: 343-347.
17. Kawai S. Cyclooxygenase selectivity and the risk of gastro-intestinal complications of various non-steroidal anti-inflammatory drugs: A clinical consideration. *Inflamm Res* 1998; 47 Suppl 2: S102-106.
18. Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene* 1999; 18: 7908-7916.
19. Kanekura T, Higashi Y, Kanzaki T. Inhibitory effects of 9-cis-retinoic acid and pyrrolidinedithiocarbamate on cyclooxygenase (COX)-2 expression and cell growth in human skin squamous carcinoma cells. *Cancer Lett* 2000; 161: 177-183.

20. Jones R. Nonsteroidal antiinflammatory drug prescribing: Past, present and future. *Am J Med* 2001; 110: 45-75.
21. Taketo MM. COX-2 and colon cancer. *Inflamm Res* 1998; 47 Suppl 2: S112-S116.
22. Tsai C-H, Chou M-Y, Chang Y-U. The up-regulation of cyclooxygenase-2 expression in human buccal mucosal fibroblasts by arecoline: a possible role in the pathogenesis of oral submucous fibrosis. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 146-53.
23. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-314.
24. Dempke W, Rie C, Grothey A, Schmoll HJ. Cyclooxygenase-2: a novel target for cancer chemotherapy? *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 411-417.
25. Willoughby D, 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.
26. Catella-Lawson C, Crofford L. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am J Med* 2001; 110: 28S-32S.
27. Mitchell JA, Evans TW. Cyclooxygenase-2 as a therapeutic target. *Inflamm Res* 1998; 47 Suppl 2: S88-S92.
28. Yu H-P, Xu S-Q, Liu L, et al. Cyclooxygenase-2 expression in squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer Lett* 2003; 198: 193-201.
29. Itoh S, Matsui K, Furuta I, Takano Y. Immunohistochemical study on overexpression of cyclooxygenase-2 in squamous cell carcinoma of the oral cavity: its importance as a prognostic predictor. *Oral Oncol* 2003; 39: 829-835.
30. Athar M, An KP, Morel KD, Kim AL, Kopelovich L, Bickers DR. Photoprotective effects of sulindac against ultraviolet B-induced phototoxicity in the skin of SKH-1 hairless mice. *Toxicol Applied Pharmacol* 2004; 195: 370-378.
31. Seo SS, Song YS, Kang DH, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in association with clinicopathological prognostic factors and molecular markers in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 927-935.
32. Erkinhelmo TL, Lassus H, Finne P, et al. Elevated cyclooxygenase-2 expression is associated with altered expression of p53 and SMAD4, amplification of HER-2/neu, and poor outcome in serous ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 538-545.
33. Shigemasa K, Tian X, Gu L, Shiroyama Y, Nagai N, Ohama K. Expression of cyclooxygenase-2 and its relationship to p53 accumulation in ovarian adenocarcinomas. *Int J Oncol* 2003; 22: 99-105.
34. Choy H, Milas L. Enhancing radiotherapy with cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors: a rational advance? *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1440-1452.
35. Khuri FR, Wu H, Lee JJ, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression is a marker of poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 861-867.
36. Wang Z, Polavarapu R, Shapshay SM. Topical inhibition of oral carcinoma cell with polymer delivered celecoxib. *Cancer Lett* 2003; 198: 53-58.
37. Banerjee AG, Gopalakrishnan VK, Bhattacharya I, Vishwanatha JK. Deregulated cyclooxygenase-2 expression in oral premalignant tissues. *Mol Cancer Ther* 2002; 1: 1265-1271.
38. Shiotani H, Denda A, Yamamoto K, 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: 1451-1456.
39. Tamimi RM, Lagiou P, Adami HO, Trichopoulos D. Prospects for chemoprevention of cancer. *J Int Med* 2002; 251: 280-300.
40. Levine L. Does the release of arachidonic acid from cells play a role in cancer chemoprevention? *FASEB J* 2003; 17: 800-802.
41. Subbaramiah K, Michaluart P, Sporn MB, Dannenberg AJ. Ursolic acid inhibits cyclooxygenase-2 transcription in human mammary epithelial cells. *Cancer Res* 2000; 60: 2399-2404.
42. Mestre JR, Subbaramiah K, Sacks PG, et al. Retinoids suppress phorbol ester-mediated induction of cyclooxygenase-2. *Cancer Res* 1997; 57: 1081-1085.
43. Sun SY, Lotan R. Retinoids and their receptors in cancer development and chemoprevention. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41: 41-55.
44. Mestre JR, Subbaramiah K, Sacks PG, et al. Retinoids suppress epidermal growth factor-induced transcription of cyclooxygenase-2 in human oral squamous carcinoma cells. *Cancer Res* 1997; 57: 2890-2895.
45. Andersson D, Liu JJ, Nilsson A, Duan RD. Ursolic acid inhibits proliferation and stimulates apoptosis in HT29 cells following activation of alkaline sphingomyelinase. *Anticancer Res* 2003; 23: 3317-3322.

46. Hollsy F, Meszaros G, Bokonyi G, et al. Cytostatic, cytotoxic and protein tyrosine kinase inhibitory activity of ursolic acid in A431 human tumor cells. *Anticancer Res* 2000; 20: 4563-4570.
47. Hollsy F, Idei M, Csorba G, et al. Activation of caspase-3 protease during the process of ursolic acid and its derivative-induced apoptosis. *Anticancer Res* 2001; 21: 3485-3491.
48. Novotny L, Vachalkova A, Biggs D. Ursolic acid: an anti-tumorigenic and chemopreventive activity. Minireview. *Neoplasma* 2001; 48: 241-246.
49. Makitie AA, Chau M, Lim S, et al. Selective inhibition of cyclooxygenase 2 induces p27kip1 and skp2 in oral squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol* 2003; 32: 226-229.
50. Gardiner PS, Gilmer JF. The medicinal chemistry implications of the anticancer effects of aspirin and other NSAIDs. *Mini Rev Med Chem* 2003; 3: 461-470.
51. Ahnen DJ. Colon cancer prevention by NSAIDs: what is the mechanism of action? *Eur J Surg Suppl* 1998; 582:111-114.
52. Nikitakis NG, Hebert C, Lopes MA, Reynolds MA, Sauk JJ. PPAR gamma-mediated antineoplastic effect of NSAID sulindac on human oral squamous carcinoma cells. *Int J Cancer* 2002; 98: 817-823.
53. Schnitzer TJ. Cyclooxygenase 2 specific inhibitors: Are they safe? *Am J Med* 2001; 100: 46-49.

---

#### Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Pelin GÜNERİ

Ege Üniversitesi,  
Dişhekimliği Fakültesi,  
Oral Diagnoz ve Radyoloji AD,  
35100 – Bornova / İZMİR  
Tel : (232) 388 10 81  
Faks : (232) 388 03 25  
E posta : pelen\_2000@yahoo.com