

Malign Plevral Effüzyonlarda Plevra Sıvısı PGE₂ Düzeyinin Tanısal Değeri

Diagnostic Value of Pleural Fluid PGE₂ Levels in Malignant Pleural Effusion

Dr. Yusuf AYDEMİR,^a
Dr. Fikret KANAT,^b
Dr. Oktay İMECİK^b

^aGöğüs Hastalıkları Kliniği,
Konya Numune Hastanesi,
^bGöğüs Hastalıkları AD,
Konya Selçuk Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi, Konya

Geliş Tarihi/Received: 23.02.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 21.05.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Yusuf AYDEMİR
Konya Numune Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği, Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
dryaydemir@yahoo.com

ÖZET Amaç: Malign plevral effüzyonlarda, plevra sıvısı Prostaglandin E₂ (PGE₂) düzeyinin tanısal değerini saptamak. **Gereç ve Yöntemler:** Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniğinde yatırılarak tetkik edilen plevral effüzyonlu 100 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgular etyolojik tanılarına göre malign-benign, transüda-eksuda ve spesifik tanı grubu (akciğer kanseri, mezotelyoma, metastatik akciğer kanseri, tüberküloz, parapnömonik ve transüda grubu) olmak üzere 3 ana gruba ayrıldı. Plevral ponksiyon ile alınan plevra sıvılarında, Enzim İmmüno Assay (EIA) yöntemi ile PGE₂ ölçümleri yapıldı ve gruplar arasında PGE₂ düzeyi açısından anlamlı farklılık araştırıldı. **Bulgular:** Olguların plevra sıvısı PGE₂ düzeyi en yüksek akciğer kanseri grubunda (322.1 pg/ml) bulundu. Plevra sıvısı PGE₂ düzeyleri malign grupta ortalama 206.75 pg/ml, benign grupta ortalama 195.66 pg/ml idi ve aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu (p > 0.05). Akciğer kanseri grubu ile, parapnömonik (p = 0.02), mezotelyoma (p = 0.002), metastatik akciğer kanseri (p < 0.001), transüda (p < 0.001) grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark vardı. Akciğer kanseri grubu ile tüberküloz plörezi grubu arasında anlamlı fark yoktu (p > 0.5). **Sonuç:** Plevra sıvısı PGE₂ düzeyinin; metastatik kanserler ve mezotelyomada düşük olması, tüberkülozda ise yüksek bulunabilmesi nedeniyle, tümör belirleyicisi olarak kullanımının uygun olmadığı, ancak şüpheli durumlarda ayırıcı tanıda yararlı olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri; malign plevral effüzyon; prostaglandin E

ABSTRACT Objective: This study was carried on to evaluate the utility of Prostaglandin E₂ (PGE₂) in the differential diagnosis of malignant pleural effusion. **Material and Methods:** The study included 100 patients with the pleural effusions, who were examined in The Chest Diseases and Tuberculosis department of Meram Medical School of Medicine in Selcuk University. The patients were assessed in 3 groups, which were transudates-exudates according to the diagnosis, malignant-benign effusions and specific diagnosis group (lung cancer, mesothelioma, metastatic lung cancer, tuberculosis, parapneumonic effusion and transudates). The pleural fluid PGE₂ levels were determined by EIA method. **Results:** We found the mean pleural fluid PGE₂ level of 322.1 pg/ml in lung cancer group and it was higher than all other group. However, difference of the mean pleura PGE₂ levels of malignant (206.75 pg/ml) and benign (195.66 pg/ml) groups was not statistically significant. The pleural fluid PGE₂ levels in the patients with lung cancer groups differed significantly from the parapneumonic (p = 0.02), mesothelioma (p = 0.002), methastatic lung cancer (p < 0.001) and transüda (p < 0.001) groups. However, difference of the mean pleural fluid PGE₂ levels of lung cancer and tuberculosis groups was not statistically significant (p > 0.5). **Conclusion:** Use of PGE₂ for the separation of malignant and benign effusions is not suitable. Because low levels of PGE₂ may be found in mesothelioma and methastatic cancer and may be found higher levels in tuberculosis. We have opinion that it may be helpful in the discrimination of pleural effusions in suspicious conditions.

Key Words: Lung neoplasms; pleural effusion, malignant; prostaglandin E

Plevral effüzyon sık karşılaşılan bir klinik sorundur. Etiyolojik tanısında sıvının biyokimyasal, mikrobiyolojik, immunolojik ve sitolojik değerlendirilmesinin yanında, plevra biopsisi, bronkoskopi, torakoskopi gibi invaziv girişimlere de ihtiyaç duyulabilir.

Maligniteler plevral effüzyonların sık nedenlerinden biridir. Kanser nedeniyle ölen hastaların %15'inde,¹ akciğer kanserlerinin %30'unda² malign plevral effüzyon saptanmıştır. Malign plevral effüzyonlarda sıvı sitolojisi ile %60-90 arasında değişen tanı oranları bildirilmektedir.^{3,4} Kapalı plevra biopsisinin ise tanı değeri, ortalama %40-75 ile daha düşüktür.^{3,4} Sıvı sitolojisi ve kapalı plevra biopsisi kombine yapıldığında %73 ve 79 tanı oranları bildirilmiştir.^{5,6} Tanı konulamayan olgularda torakoskopi ve açık akciğer biyopsisi gibi invaziv girişimler gerekebilir.^{3,4} Tüm çalışmalara rağmen %5-10 vakada tanı konulamamaktadır.³

Plevral effüzyon olgularının ayırıcı tanısında karşılaşılan zorluklar, malign effüzyonların bir kısmına sitoloji ve plevra biopsisi ile tanı konulmaması, plevra sıvısında çeşitli tümör belirleyicilerin araştırılmasını gerektirmiştir. Halen çalışılan tümör belirleyiciler tek başına ya da grup halinde akciğer kanserinin tanısında güvenilir bulunmamıştır.^{2,7-11}

Kanser ve prostaglandinler (PG) arasındaki ilişki yıllardır çok sayıda araştırmaya konu olmuş, doğal ya da deneysel oluşturulmuş kanserlerde, büyük miktarlarda PG sentez edildiği *in vivo* ve *in vitro* olarak gösterilmiştir.¹²⁻¹⁴ Yüksek miktarlarda PGE₂ üretimi, tümör doku örneklerinde,^{12,15} kanda,^{16,17} bronkoalveolar lavaj (BAL)¹⁸ ve plevra sıvısında¹⁹⁻²¹ gösterilmiştir. PG seviyeleri ile tümör boyutu ve metastaz oluşumu arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır.²²⁻²⁷

PG'ler anjiyogenezisi uyarak, apoptozisi inhibe ederek, antitümör immüniteyi baskılayarak tümörün oluşumu, büyümesi, invazyonu ve metastazı üzerine etkilidirler.^{24,25,28-30}

Bazı insan ve hayvan deneylerinde PG sentezi inhibisyonunun tümör büyümesinde yavaşlama, metastazlarında azalma ve survide uzama ile sonuçlandığı gösterilmiştir.³¹⁻⁴¹

PG sentez inhibitörleri, kanser tedavisinde çok geniş popülasyonlarda kullanılmış, düzenli nonsteroid antienflamatuar ilaç (NSAID) kullanımının özefajial, gastrik, kolorektal, mesane ve meme kanseri insidansını azalttığı bildirilmiştir.⁴²⁻⁴⁷

Bu çalışmada, plevral sıvı PGE₂ seviyelerinin, tümör belirleyicisi olarak kullanımının değeri ve malign plevral effüzyonların ayırıcı tanısındaki yeri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniğinde yatırılarak tetkik edilen 100 plörezi olgusu çalışmaya dahil edildi. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulundan çalışma onayı alındı.

Fizik muayene ve radyolojik değerlendirme ile plörezi saptanan olguların hepsine plevra ponksiyonu yapılarak, alınan plevra sıvısında rutin biyokimyasal, mikrobiyolojik ve sitolojik çalışmalar yapıldı. Transüda-eksuda ayırımı için standart yöntem olarak Light kriterleri kullanıldı. Tüm vakalara, standart kabul görmüş radyolojik, patolojik ve mikrobiyolojik yöntemlerle kesin tanıları kondu. Kesin tanıları konulamayan veya birden çok olası plörezi nedeni düşünülen hastalar ile, torasentez işleminden an az 4 gün önce NSAID kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan olgular malign-benign, transüda-eksuda ve spesifik tanı grubu olmak üzere 3 ana gruba ayrıldı. Malign grupta; akciğer kanseri, mezotelyoma ve metastatik kanserler, benign grupta; tüberküloz, parapnömonik, konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik böbrek yetmezliği (KBY), hipoproteinemi ve siroz tanıları almış olgular yer aldı. KKY, KBY, hipoproteinemi ve siroz nedeniyle oluşmuş sıvıların tamamı transüda vasfındaydı ve transüda grubu olarak adlandırıldı. Bunların dışında kalan olgular ise eksuda grubu olarak belirlendi. Spesifik tanı grubunda ise akciğer kanseri, mezotelyoma, metastatik akciğer kanseri, tüberküloz plörezi, parapnömonik plörezi ve transüda olguları değerlendirildi.

Olguların plörezi nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

TABLO 1: Olguların plörezi nedenleri.

| Tanı | Olgu Sayısı |
|------------------------------|-------------|
| A- Malign Effüzyonlar | 55 |
| 1- Akciğer Kanseri (CA) | 24 |
| Epidermoid CA | 14 |
| Adeno CA | 7 |
| Küçük Hücreli CA | 3 |
| 2- Metastatik Akciğer CA | 18 |
| Meme CA | 8 |
| Lenfoma | 3 |
| Böbrek CA | 2 |
| Mide CA | 1 |
| Prostat CA | 1 |
| Rabdomyosarkom | 1 |
| Primeri Bilinmeyen | 2 |
| 3- Mezotelyoma | 13 |
| B- Benign Effüzyonlar | 45 |
| 1- Tüberküloz | 18 |
| 2- Parapnömonik | 12 |
| 3- Transüda | 15 |
| KKY | 7 |
| KBY | 3 |
| Hipoproteinemi | 3 |
| Siroz | 2 |
| Toplam | 100 |
| 1-) Eksuda Grubu | 85 |
| 1- Malign Effüzyonlar | 55 |
| 2- Tüberküloz | 18 |
| 3- Parapnömonik | 12 |
| 2-) Transüda Grubu | 15 |
| 1- KKY | 7 |
| 2- KBY | 3 |
| 3- Hipoproteinemi | 3 |
| 4- Siroz | 2 |
| Toplam | 100 |

Olgulardan alınan plevra sıvıları tüp içerisinde spontan enzimatik reaksiyonun devam etmemesi için 25 mg indometazin ve koagülasyonu engellemek için 5 mg EDTA bulunan polipropilen test tüplerine konuldu. 5000 devir/dk'da 10 dk santrifüj edildikten sonra süpernatantlar alınarak çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı.

Ölçümler, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD laboratuvarında, PGE₂ High Sensitivity Enzyme Immunoassay Kit (Assay

Designs, Inc.) marka ticari kit kullanılarak topluca yapıldı. PGE₂ düzeyleri, EL_x800 Universal Mikropate Reader (Biotec Instruments Inc.) kullanılarak 405 nm'de kolorimetrik olarak belirlendi. Elde edilen değerler standartlardan oluşturulan eğri kullanılarak logaritmik yöntemle pg/ml birimine çevirildi.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmeleri SPSS 11.0 programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak değerlendirildi. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Vallis varyans analizi kullanıldı. p < 0.05 olduğu durumlarda Post-Hoc olarak Bonferonni düzeltmeli Mann-Whitney U testi yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede anlamlılık sınırı p < 0.05 olarak kabul edildi. PGE₂ değerlerinin tanısal değeri, sensitivite ve spesifite ile belirlendi. Bu amaçla en uygun cut-off noktasının tespitinde Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve analizi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya, yaşları 18-84 arasında değişen 55 erkek, yaşları 18-89 arası değişen 45 kadın olgu dahil edildi. Çalışmaya alınan olguların yaş, cinsiyet ve sigara dağılımları açısından anlamlı bir fark bulunamadı.

Plevra sıvısı PGE₂ düzeyleri malign grupta ortalama 206.75 ± 188 pg/ml, benign grupta ortalama 195.66 ± 190 pg/ml idi ve aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu (p > 0.05).

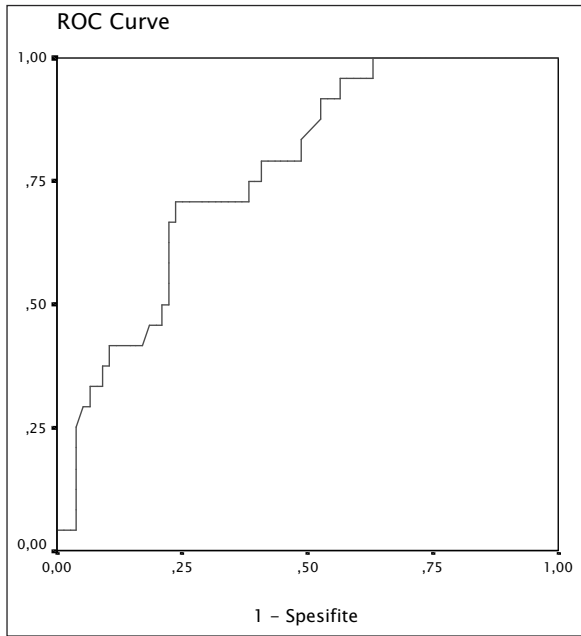
Olguların plevra sıvısı PGE₂ düzeyi en yüksek akciğer kanseri grubunda (322.1 pg/ml) bulundu. Olgu gruplarının ortalama plevra sıvısı PGE₂ düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Akciğer kanseri grubu ile, parapnömonik (p = 0.02), mezotelyoma (p = 0.002), metastatik akciğer kanseri (p < 0.001), transüda (p < 0.001) grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark vardı. Akciğer kanseri grubu ile tüberküloz plörezi grubu arasında anlamlı fark yoktu (p > 0.5).

Akciğer Kanseri tanısında plevra sıvısı PGE₂ düzeyinin tanısal değerinin belirlenmesi için ROC Curve metodu kullanıldı (Şekil 1).

TABLO 2: Ortalama plevra sıvısı PGE₂ düzeyleri.

| | PGE ₂ pg/ml | Sayı |
|----------------------------|------------------------|------|
| Akciğer Kanseri | 322.1 ± 223.9 | 24 |
| Tüberküloz | 308.4 ± 248.0 | 13 |
| Parapnömonik | 155.5 ± 98.7 | 18 |
| Mezotelyoma | 133.7 ± 96.8 | 12 |
| Metastatik Akciğer Kanseri | 105.7 ± 67.6 | 18 |
| Transüda | 93.3 ± 49.9 | 15 |
| TOPLAM | 201.9 ± 188.4 | 100 |

**ŞEKİL 1:** Akciğer kanserinde plevra sıvısı PGE₂ düzeyinin tanısal değeri.

Sensitivite ve spesifitenin birbirine en yakın olduğu değer ve tanısal verimin en yüksek olduğu değer sınır değer olarak belirlendi. Bu iki sınır değere göre sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve tanısal verim Tablo 3'te gösterilmiştir.

Olguların transüda grubunda plevra sıvısı PGE₂ düzeyleri ortalama 93.3 ± 50 pg/ml, eksuda grubunda ise 221.0 ± 197 pg/ml idi ve istatistiksel ola-

rak anlamlı bir fark vardı (p= 0.005).

TARTIŞMA

Malign plevral effüzyonlarda, çok sayıda tümör belirleyicisi çalışılmış olmakla birlikte, plevral sıvıda PGE₂ seviyesini değerlendiren 3 çalışma vardı. Bunlardan Valone çalışmasında, plevral veya peritoneal effüzyonlu 25 hastada malign ve nonmalign grup arasında anlamlı fark yoktu. Ancak bu çalışmada malign grup içinde sadece 2 akciğer kanserli olgu yer almaktaydı.²¹

Ikuta ve ark., 23 malign, 14 tüberküloz ve 6 transüda vasıflı plevral sıvıda PGE₂ seviyelerini ölçmüş, malign grupta ortalama 570.4 pg/ml, tüberküloz grubunda 345.0 pg/ml, transüda grubunda 211.2 pg/ml olarak tespit etmişler ve malign grupta, tüberküloz ve transüda grubuna göre PGE₂ düzeyinin anlamlı ölçüde yüksek olduğunu bildirmişlerdir.²⁰

Jenkinson ve ark.nın yaptığı, 26 hastalık bir çalışmada plevral sıvı PGE düzeyinin eksuda grubunda (279.6 pg/ml), transüda grubuna göre (27.3 pg/ml) anlamlı ölçüde arttığı bulunmuş, akciğer kanserli grup (336 pg/ml) ile tüberküloz grubu (372 pg/ml) arasında fark bulunamamıştır.¹⁹

Funahashi ve ark., 73 primer akciğer kanserli, 11 akciğer dışı organ karsinomlu ve çeşitli benign hastalığı olan 24 hastanın BAL sıvısında PGE₂ içeriğini ölçmüşler ve PGE₂ seviyesini, akciğer kanserli grupta (283.7 pg/ml) ve akciğer metastazı olan grupta (278.3 pg/ml), akciğer metastazı olmayan (22.6 pg/ml) ve benign akciğer hastalığı olan (27.2 pg/ml) gruba göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.¹⁸

Çalışmamız, akciğer kanseri ve tüberküloz grubundaki yüksek seviyeler bakımından Jenkinson çalışmasına, metastatik kanser grubunda anlamlı fark olmaması yönünden Valone ve McLemore çalışmasına benzerlik göstermektedir.^{12,19,21}

TABLO 3: Akciğer kanseri tanısında plevra sıvısı PGE₂ düzeyinin tanısal değeri.

| sınır değer pg/ml | Sensitivite % | Spesifite % | PPD % | NPD % | Tanısal Verim % |
|-------------------|---------------|-------------|-------|-------|-----------------|
| 210 | 70.8 | 76.3 | 48.5 | 89.2 | 75 |
| 300 | 41.6 | 89.5 | 55.6 | 82.9 | 78 |

Akciğer kanserlerinde yüksek PGE₂ seviyeleri; artmış COX enzim ekspresyonuna, seçici enzim indüksiyonuna, sitümüle olmuş hücrelerden özellikle de alveolar makrofajlardan fazla miktarlarda sentezlenmesine veya direkt tümör dokusu tarafından sentezlenip salgılanmasına bağlı olabilir.¹²⁻²²

Metastatik kanserlerde PGE₂ seviyelerinin düşük olması çeşitli tümör tiplerinin, akciğer tümöral hücreleri kadar PG sentez ve salınım kapasitesine sahip olmaması ile açıklanabilir.

Tüberkülozda PGE₂ seviyelerinin yüksek bulunması; tüberkülozda hakim hücre grubu olan lenfositler ve aktive makrofajlardan PG salınmasıyla, basil polisakaritlerinin mononükleer hücre PGE₂ üretimini artırmasıyla açıklanabilir. Ayrıca Mycobacterium Tuberculosis organizması direkt olarak ya da plevral hücreleri uyarak PG üretimini sağlayabilir. Tüberkülozda artmış PG üretiminin konak immunitésinin baskılanmasında rolü olduğu düşünülmektedir.^{19,48,49}

Literatürler incelendiğinde, PGE₂'nin akciğer kanserindeki doku konsantrasyonu, hemen hemen tüm çalışmalarda yüksek olarak tespit edilmesine rağmen, periferik kan ve plevral sıvıda çelişkili sonuçlar bildirilmiş ve bizim çalışmamız da dahil olmak üzere istenilen tanı değeri elde edilememiştir.

Bunun nedenleri olarak; PGE₂'nin kimyasal olarak instabil olması, yarı ömrünün dakikalarla sınırlı kısa olması, hızla metabolitlerine dönüşmesi, örneklerin toplanması veya hazırlanması esnasında uzamış saklama süresi, derinin travmatizasyonu, pıhtılaşma, kan elemanlarının mekanik parçalanması gibi birçok faktörden etkilenmesi sayılabilir.⁵⁰⁻⁵³

SONUÇ

Çalışmamızda plevral sıvı PGE₂ düzeyleri, akciğer kanseri grubunda, diğer tüm gruplara göre anlamlı ölçüde yüksek olmasına rağmen, tüberküloz grubu ile arasında fark yoktu.

PGE₂'nin malign-benign ayırımında kullanımı uygun değildir. Çünkü hem tüberkülozda da yüksek olabilmekte hem de metastatik kanserler ve mezotelyomada düşük bulunabilmektedir.

PGE₂ konsantrasyonlarının tüberküloz grubunda da yüksek bulunması tanı değerini azaltan önemli faktördür. Tüberküloz grubu çıkarıldığında 210 pg/ml sınır değerde, spesifite %88'e, tanısal verimlilik %82.9'a çıkmaktadır.

Bu sonuçlara göre, plevra sıvısı PGE₂ düzeyinin tümör belirleyicisi olarak kullanımının uygun olmadığı, ancak şüpheli durumlarda ayırıcı tanıda yararlı olabileceği kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, et al. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2001;18(2):402-19.
2. Rodriguez-Panadero F, Borderas Naranjo F, Lopez-Mejias J. Pleural metastatic tumours and effusions: frequency and pathogenic mechanisms in a postmortem series. *Eur Respir J* 1989;2(4):366-9.
3. Buccheri G, Ferrigno D. Lung tumour markers in oncology practice: a study of TPA and CA125. *Br J Cancer* 2002;87(10):1112-8.
4. Koegelenberg CFN, Diacon AH. Pleural biopsy for patients with suspected malignant effusions. *Int. pleural newsl* 2008;6(2):8-9.
5. Baumann MH. Closed pleural biopsy: not dead yet! *Chest* 2006;129(6):1398-400.
6. Escudero Bueno C, García Clemente M, Cuesta Castro B, Molinos Martín L, Rodríguez Ramos S, González Panizo A, et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients. *Arch Intern Med* 1990;150(6):1190-4.
7. Topolcan O, Holubec L, Polivkova V, Svobodova S, Pesek M, Treska V, et al. Tumor markers in pleural effusions. *Anticancer Res* 2007;27(4A):1921-4.
8. Liang QL, Shi HZ, Qin XJ, Liang XD, Jiang J, Yang HB. Diagnostic accuracy of tumour markers for malignant pleural effusion: a meta-analysis. *Thorax* 2008;63(1):35-41.
9. Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Salud A, Pérez B, Rodríguez-Panadero F. Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. *Chest* 2004;126(6):1757-63.
10. Erdem F, Alper D. 3Serum tumour markers in lung cancer. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 1995;15(6):418-21.
11. Light RW. Tumor markers in undiagnosed pleural effusions. *Chest* 2004;126(6):1721-2.
12. Mc Lemoire TL, Hubbard WC, Litterst CL, Liu MC, Miller S, McMahon NA, et al. Profiles of Prostaglandin Biosynthesis in Normal Lung and Tumour Tissue from Lung Cancer Patients. *Cancer Res* 1988;48(11):3140-7.
13. Chiabrando C, Broggin M, Castagnoli MN, Donelli MG, Noseda A, Visintainer M, et al. Prostaglandin and thromboxane synthesis by Lewis lung carcinoma during growth. *Cancer Res* 1985;45(8):3605-8.
14. Goodwin JS, Husby G, Williams RC. Prostaglandin E and cancer growth. *Cancer Immunol Immunother* 1980;8(1):3-7.
15. Lau SS, McMahon JB, McMenamin MG, Schuller HM, Boyd MR. Metabolism of arachidonic acid in human lung cancer cell lines. *Cancer Res* 1987;47(14):3757-62.

16. Hendrick AM, Mitchell MD, Harris AL. Plasma prostaglandins in lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24(6):1069-71.
17. Narisawa T, Kusaka H, Yamazaki Y, Takahashi M, Koyama H, Koyama K, et al. Relationship between blood plasma prostaglandin E2 and liver and lung metastases in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1990;33(10):840-5.
18. Funahashi A, Harland RW, LeFever A. Association of increased prostaglandin E2 content in bronchoalveolar lavage fluid and intrathoracic malignancy. *Chest* 1994;106(1):166-72.
19. Jenkinson SG, Banschbach MW. Radioimmunoassay determinations of prostaglandin E in pleural effusions of varying causes. *Am Rev Respir Dis* 1982;126(1):21-4.
20. Ikuta N, Sugiyama S, Takagi K, Hayakawa T, Ozawa T. Laser high performance liquid chromatography determination of prostaglandins in pleural effusions. *Biochem Mol Biol Int* 1995;36(3):521-7.
21. Valone FH. Quantitation of arachidonic acid lipoxygenase products in malignant and non-malignant effusions. *Cancer Res* 1983;43(12 Pt 1):5695-8.
22. Fosslie E. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia. *Ann Clin Lab Sci* 2000;30(1):3-21.
23. Tsujii M, Kawano S, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(7):3336-40.
24. Yoshimoto A, Kasahara K, Kawashima A, Fujimura M, Nakao S. Characterization of the prostaglandin biosynthetic pathway in non-small cell lung cancer: a comparison with small cell lung cancer and correlation with angiogenesis, angiogenic factors and metastases. *Oncol Rep* 2005;13(6):1049-57.
25. Pace E, Siena L, Ferraro M, Profita M, Mondello P, Chiappara G, et al. Role of prostaglandin E2 in the invasiveness, growth and protection of cancer cells in malignant pleuritis. *Eur J Cancer* 2006;42(14):2382-9.
26. Rolland PH, Martin PM, Jacquemier J, Rolland AM, Toga M. Prostaglandin in human breast cancer: Evidence suggesting that an elevated prostaglandin production is a marker of high metastatic potential for neoplastic cells. *J Natl Cancer Inst* 1980;64(5):1061-70.
27. Tisdale MJ. Role of prostaglandins in metastatic dissemination of cancer. Minireview on cancer research. *Exp Cell Biol* 1983;51(5):250-6.
28. Jain S, Chakraborty G, Raja R, Kale S, Kundu GC. Prostaglandin E2 regulates tumor angiogenesis in prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68(19):7750-9.
29. Sahin M, Sahin E, Gümüslü S. Cyclooxygenase-2 in cancer and angiogenesis. *Angiology* 2009;60(2):242-53.
30. Amano H, Hayashi I, Endo H, Kitasato H, Yamashina S, Maruyama T, et al. Host prostaglandin E(2)-EP3 signaling regulates tumor-associated angiogenesis and tumor growth. *J Exp Med* 2003;197(2):221-32.
31. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, Zweifel BS, Settle SL, Woerner BM, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* 2000;60(5):1306-11.
32. Taketo MM. Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (Part II). *J Natl Cancer Inst* 1998;90(21):1609-20.
33. Bennet A, Stamford IF, Berstock DA, Dische F, Singh L, Berstock F, Dische L, Singh A, Heron RP. Breast cancer, prostaglandins and patient survival. *Br J Cancer* 1989;59(2):268-75.
34. Sandler AB, Dubinett SM. COX-2 inhibition and lung cancer. *Semin Oncol* 2004;31(2 Suppl 7):45-52.
35. Lala PK, Parhar RS. Eradication of spontaneous and experimental adenocarcinoma metastases with chronic indomethacin and intermittent IL-2 therapy. *Int J Cancer* 1993;54(4):677-84.
36. Moody TW, Leyton J, Zakowicz H, Hida T, Kang Y, Jakowlew S, et al. Indomethacin reduces lung adenoma number in A/J mice. *Anticancer Res* 2001;21(3B):1749-55.
37. Sheng H, Shao J, Kirkland SC, Isakson P, Coffey RJ, Morrow J, et al. Inhibition of human colon cancer cell growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 1997;99(9):2254-59.
38. Tsubouchi YR, Mukai S, Kawahito Y, Yamada R, Kohno M, Inoue K-I, et al. Meloxicam inhibits the growth of non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2000;20(5A):2867-72.
39. Gridelli C, Maione P, Airoma G, Rossi A. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors and non-small cell lung cancer. *Curr Med Chem* 2002;9(21):1851-8.
40. Krysan K, Reckamp KL, Sharma S, Dubinett SM. The potential and rationale for COX-2 inhibitors in lung cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2006;6(3):209-20.
41. Maca RD. Inhibition of the growth of Lewis lung carcinoma by indomethacin in conventional, nude, and beige mice. *J Biol Response Mod* 1988;7(6):568-80.
42. Castelao JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *British Journal of Cancer* 2000;82(7):1364-9.
43. Khuder SA, Mutgi AB. Breast cancer and NSAID use: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001;84(9):1188-92.
44. Williams CS, Smalley W, DuBois RN. Aspirin use and potential mechanisms for colorectal cancer prevention. *J Clin Invest* 1997;100(6):1325-9.
45. Farrow DC, Vaughan TL, Hansten PD, Stanford JL, Risch HA, Gammon MD, et al. Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(2):97-102.
46. Egan KM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Rosner BA, Colditz GA. Prospective study of regular aspirin use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(14):988-93.
47. Reddy BS, Hirose Y, Lubet R, Steele V, Kelloff G, Paulson S, et al. Chemoprevention of colon cancer by specific cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, administered during different stages of carcinogenesis. *Cancer Res* 2000;60(2):293-7.
48. Cadranet J, Philippe C, Perez J, Milleron B, Akoun G, Ardaillou R, et al. In vitro production of tumour necrosis factor and prostaglandin E2 by peripheral blood mononuclear cells from tuberculosis patients. *Clin Exp Immunol* 1990;81(2):319-24.
49. Zeis MB. Effects of anti-tuberculosis drugs on the production of prostaglandin E2 and on mononuclear leucocyte transformation. *Chemotherapy* 1987;33(3):204-10.
50. Metz SA, Rice MG, Robertson RP. Applications and limitations of measurement of 15-keto,13,14-dihydro prostaglandin E2 in human blood by radioimmunoassay. *Prostaglandins* 1979;17(6):839-61.
51. Demers ML, Brennecke SP, Mountford LA, Brunt JD, Turnbull AC. Development and validation of a radioimmunoassay for prostaglandin E2 metabolite levels in plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57(1):101-6.
52. Bothwell W, Verburg M, Wynalda M, Daniels EG, Fitzpatrick FA. A radioimmunoassay for the unstable pulmonary metabolites of prostaglandin E1 and E2: an indirect index of their in vivo disposition and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;220(2):229-35.
53. Granström E, Hamberg M, Hansson G, Kindahl H. Chemical instability of 15-keto-13,14-dihydro-PGE2: the reason for low assay reliability. *Prostaglandins* 1980;19(6):933-57.