

Plevral Epiteloid Malign Mezotelyoma ile Adenokarsinom Ayırıcı Tanısında İmmünohistokimya; Bir Panel Önerisi

Immunohistochemistry for Differentiation of Pleural Epithelioid Malignant Mesothelioma from Adenocarcinoma: a Panel for Selection

Elif Ülker Akyıldız¹, Büge Öz², Hilal Akı², Ahmet Demirkaya³

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Toraks patolojisi pratiğinde karşımıza çıkan önemli sorunlardan biri plevral epiteloid malign mezotelyoma ile plevrayı infiltre eden pulmoner adenokarsinomun ya da metastatik adenokarsinomun ayırıcı tanısının yapılmasıdır. Epiteloid malign mezotelyoma, adenokarsinoma benzer mikroskopik paternler gösterebildiğinden ayırıcı tanıda morfolojik bulgular yetersiz kalmaktadır. Bu ayırımın yapılabilmesi için günümüze değin pek çok immünohistokimyasal işaretleyici öne sürülmüş ve her biri için sensitivite ve spesifiteyi araştıran çok sayıda makale yayınlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada bölümümüzde son 7 yıl içinde tanı almış plevral epitelial malign mezotelyoma olguları ile plevrayı infiltre etmiş adenokarsinom olgularına ait raporlar incelenmiş, bu olgularda ayırıcı tanıya giderken kullanılan immünohistokimyasal işaretleyiciler değerlendirilmiştir.

Bulgular: En sık kullanılan işaretleyiciler epiteloid malign mezotelyoma için kalretinin ve CK5/6, adenokarsinom için CEA, CD15 ve TTF-1 idi. Her iki grupta da EMA çalışılmıştı.

Sonuç: Laboratuvarımızda epiteloid malign mezotelyoma açısından kalretinin, CK5/6, adenokarsinom açısından CEA ve CD15 ve bunlara eklenen EMA ve TTF-1'den oluşan bir panelin hemen tüm olgularda sorunu çözdüğünü gördük. Uygulanan bu panelin sonuçlarında bir uyumsuzluk izlendiği takdirde diğer antikorların eklenmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

(*Tur Toraks Der 2010; 11: 144-8*)

Anahtar sözcükler: Malign mezotelyoma, adenokarsinoma, immünohistokimya

Geliş Tarihi: 08.04.2009

Kabul Tarihi: 22.12.2009

ABSTRACT

Objective: An important difficulty pathologists confront concerning thoracic pathology is the differentiation of pleural epithelioid malignant mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma infiltrating into the pleura or metastatic adenocarcinoma. Since epithelioid malignant mesothelioma may depict microscopic patterns similar to adenocarcinoma, morphological findings may not be sufficient to make a differential diagnosis. Up to now, many immunohistochemical markers have been proposed for their differentiation and there have been many studies on the sensitivity and specificity of each marker.

Material and Method: In this study we retrospectively evaluated the reports on patients diagnosed as pleural epithelial MM and patients diagnosed as adenocarcinoma infiltrating into the pleura for the past seven years and determined the immunohistochemical markers used for differential diagnosis.

Results: Most frequently used markers were calretinin and CK5/6 for epithelioid malignant mesothelioma and CEA, CD15 and TTF-1 for adenocarcinoma. EMA was used in both groups.

Conclusion: We found that a panel including calretinin and CK5/6 for malignant mesothelioma and CEA and CD15 for adenocarcinoma and additionally EMA and TTF-1 avoided the difficulty in all cases. We consider that, if there is any inconsistency between the results of staining with these six markers, other antibodies should be incorporated into the panel.

(*Tur Toraks Der 2010; 11: 144-8*)

Key words: Malignant mesothelioma, adenocarcinoma, immunohistochemistry

Received: 08.04.2009

Accepted: 22.12.2009

GİRİŞ

Toraks patolojisi pratiğinde karşımıza çıkan önemli sorunlardan biri, plevral epiteloid malign mezotelyoma (MM) ile plevrayı infiltre eden pulmoner adenokarsinom ya da metastatik adenokarsinomun ayırıcı tanısının yapılmasıdır. Epiteloid MM, adenokarsinom benzeri mikrosko-

pik paternler gösterebildiğinden ayırıcı tanıda morfolojik bulgular yetersiz kalmakta, immünohistokimyasal yöntemlerin uygulanması gerekmektedir. Bu ayırımın yapılabilmesi için günümüze değin pek çok immünohistokimyasal işaretleyici öne sürülmüş ve her biri için sensitivite ve spesifiteyi araştıran çok sayıda makale yayınlanmıştır

[1-6]. Bu işaretleyicilerden bazıları; kalretinin, CK5/6, mesotelin, Wilms' tumor product -1 (WT-1), trombomodulin gibi mezotel hücrelerine yönelik işaretleyiciler iken bazıları karsinoembriyonik antijen (CEA), CD15, B72.3, MOC-31, Ber-Ep4 gibi adenokarsinom hücrelerini boyamaya yönelik işaretleyicilerdir. Tüm çalışmalardan çıkan ortak sonuç hiç bir immünohistokimyasal yöntemin tek başına sorunu çözemeyeceği ve bir panel uygulanmasının gerekliliğidir. Bu nedenle günümüze kadar farklı sayıda ve çeşitte antikoları içeren çok çeşitli paneller önerilmiştir. En az sayıda işaretleyici kullanarak ayırıcı tanı yapabilen bir panel hem zaman açısından hem de mali açıdan en doğru seçim olacaktır. Bununla birlikte patoloji uzmanlarının daha az sensitif veya spesifik olsa bile kendi laboratuvarlarında güvenilir şekilde uygulanan işaretleyicileri tercih etmesi gerektiği de vurgulanmaktadır. Bu çalışmada amaç, bölümümüzde son 7 yıl içinde tanı almış plevral epitelyal MM olguları ile plevrayı infiltrate etmiş adenokarsinom olgularına ait raporları inceleyerek bu olgularda ayırıcı tanıya giderken kullanılan immünohistokimyasal işaretleyicilerin dökümünü yapmak ve rutin çalışmada en sık kullanılan ve sonuca götüren immünohistokimya paneli ortaya çıkarmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Son 7 yıl içinde bölümümüzde plevral epitelyal MM veya plevrayı infiltrate eden adenokarsinom tanısı alan plevra biyopsilerine ait raporlar incelenmiştir. Yirmibeş plevral epitelyal MM, 12'si adenokarsinom olmak üzere toplam 37 olgu çalışmaya alınmıştır. Olguların tanısı klinik, radyolojik, morfolojik, histokimyasal ve immünohistokimyasal bulgular sonucunda konulmuştur. Tüm olguların mikroskopik değerlendirmesi pulmoner patoloji konusunda tecrübeli tek bir patoloj tarafından yapılmıştır.

Bu çalışmada epitelyal MM ve adenokarsinom olgularının patoloji raporları retrospektif olarak incelenmiş ve rutin patoloji pratiğinde kullanılan immünohistokimyasal işaretleyicilerin dökümü yapılmıştır.

BULGULAR

Mezotelyoma olgularının 17'si erkek (%68), 8'i kadındır (%32). Genel yaş ortalaması 64 olup erkeklerde yaş ortalaması 61, kadınlarda yaş ortalaması 68'dir. Adenokarsinom tanısı alan olguların 9'u (%75) erkek, 3'ü (%25) kadındır. Genel yaş ortalaması 60, erkeklerde yaş ortalaması 66, kadınlarda 53 bulunmuştur.

Mezotelyoma grubunda 24 olguda kalretinin çalışılmış ve biri hariç tüm olgularda (%96) nükleer pozitiflik saptanmıştır. Bu grupta kullanılan diğer mezotelyal işaretleyiciler, 8 olguda CK5/6, 2 olguda WT-1 ve 1 olguda mesotelin olup tümünde pozitif boyanma mevcuttur. MM olgularının 22'sinde CEA çalışılmış ve hiçbirinde boyanma izlenmemiştir. CD15 ise 18 olguda çalışılmış ve bunların ikisinde (%11) pozitiflik saptanmıştır. EMA ile 22'si membranöz, 3'ü membranöz ve sitoplazmik olmak üzere tüm olgularda pozitif boyanma izlenmiştir. Epitelyal MM olgularında uygulanan immünohistokimyasal işaretleyiciler ve sonuçları Tablo 1 ve Grafik 1'de gösterilmiştir.

Adenokarsinom grubunda 12 olgudan 8'inde TTF-1 çalışılmış olup bunların 7'inde (%87) pozitiflik izlenmiştir, negatif olan bir olguda ise CK7 pozitifliği mevcuttur. Dört olguda TTF-1 çalışılmamıştır, bununla beraber bu olgularda CEA, CD15, B72.3 pozitifliği saptanmıştır. CEA, 9 olguda çalışılmış ve 8'inde (%89) pozitif boyanma izlenmiştir. Kalretinin çalışılan 7 olgudan ikisinde (%28) zayıf boyanma mevcuttur ancak her iki olguda TTF-1 çalışılmış ve pozitif bulunmuştur. EMA 6 olguda çalışılmış ve 5'i sitoplazmik, biri membranöz olmak üzere tamamında pozitif boyanma izlenmiştir. Adenokarsinom olgularında uygulanan immünohistokimyasal işaretleyiciler ve sonuçları Tablo 2 ve Grafik 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Mezotelyoma plevra, perikard, periton ve tunika vaginalis serozal yüzeylerinden kaynaklanan malign bir tümördür. Epitelyoid tip MM tubulopapiller ve solid patern başta olmak üzere çok farklı paternler gösterebildiğinden plevrayı infiltrate eden pulmoner adenokarsinom veya metastatik adenokarsinom ile karışabilmektedir. Sadece morfolojik bulgularla kesin tanıya gitmek mümkün olmadığından immünohistokimyasal yöntemlerin uygulanması şarttır. Bu konu ile ilgili literatürde çok sayıda makale mevcut olup bunların çoğu MM ve adenokarsinomlarda kullanılan immünohistokimyasal antikoların sensitivite ve spesifite değerlerini saptamaya yöneliktir [1-6]. Bazı araştırmacılar ise önceden yayınlanan serileri bir araya getirerek sonuçları tekrar yorumlamış ve ayırıcı tanı için en uygun immünohistokimyasal paneli oluşturmaya çalışmıştır [7,8]. Örneğin King and ark. konu ile ilgili 88 makaleyi tarayarak en çok kullanılan 7 mezotelyal ve 7 epitelyal antikorunu saptadıkları çalışmalarında her bir antikorun sensitivite ve spesifite değerlerini hesaplamışlardır [7]. Günümüzde halen optimal bir antikor paneli üzerinde görüş birliği sağlanmış değildir. Çalışmamızda patoloji pratiğimizde bu olgularla karşılaştığımızda hangi immünohistokimyasal antikoların çalışıldığı retrospektif olarak incelenmiştir. Her olgu için o dönemde kürsümüzde mevcut olan işaretleyiciler çalışılabilirdiğinden uygulanan immünohistokimyasal metodlarda heterojen bir görünüm mevcuttur, bu nedenle antikoların sensitivite ve spesifite değerleri üzerine yorum yapılamamıştır.

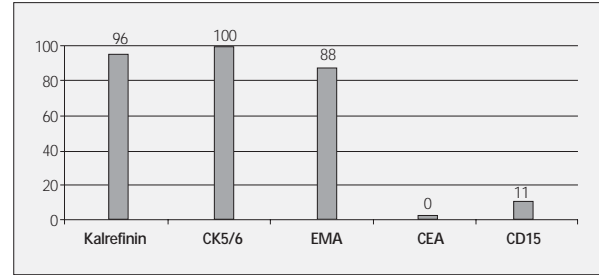
Mezotelyal hücreleri işaretleyen kalretinin, yüksek sensitivitesi ve spesifitesi nedeni ile MM tanısında en önemli antikordandır [2,3]. Oates ve Edwards 42 MM olgusunun 32'sinde (%76) kalretinin ile pozitiflik saptarken, Doglioni ve arkadaşları 44 MM olgusunun tamamında (%100), Ordonez ve arkadaşları ise 30 MM olgusunun tamamında (%100) pozitiflik izlemişlerdir [9-11]. Bununla birlikte adenokarsinomlarda da kalretinin pozitifliği görülebilmektedir. Doglioni ve arkadaşları 294 adenokarsinom olgusunun 28'inde (%9.5), Oates ve Edwards ise 40 adenokarsinom olgusundan 8'inde (%20) kalretinin pozitifliği izlemişlerdir [9,10]. Çalışmamızda MM grubunda %96 oranında kalretinin pozitifliği saptanmıştır. Bununla beraber kalretinin çalışılan 7 adenokarsinom olgusunun ikisinde

(%28) zayıf pozitiflik tespit edilmiştir. Bu oran değerlendirilirken adenokarsinom grubunda kalretinin çalışılan olgu sayısının az olduğu göz önüne alınmalıdır.

Epiteloid MM ile adenokarsinomlar arasında sitokeratin ekspresyonu açısından belirgin fark vardır. Ordenez 60 MM olgusunun tümünde (%100) CK 5/6 pozitifliği izlerken 50 adenokarsinom olgusundan sadece birinde (%2) pozitiflik izlediğini bildirmiştir [2]. Çalışmamızda epiteloid MM olgularının 8'inde CK5/6 çalışıldığı ve tümünde pozitif sonuç elde edildiği görülmektedir. Adenokarsinom grubunda ise sadece bir olguda CK5/6 çalışılmış ve negatif sonuç elde edilmiştir.

CEA onkofetal glikoproteinler grubundan bir antikor olup adenokarsinom tanısında değerlidir [12]. Comin ve arkadaşları adenokarsinomlarda %95.6 oranında, MM'larda ise %9.5 oranında pozitiflik saptamışlardır [4]. Ordenez ise adenokarsinom olgularının %88'inde CEA aktivitesi saptarken MM grubunda hiçbir olguda pozitiflik saptanmadığını bildirmiştir [2]. Serimizde de CEA çalışılan adenokarsinom olgularında %89 olguda pozitiflik saptanmış, MM grubunda ise hiçbir olguda boyanma izlenmemiştir.

CD15 (Leu-M1) myelomonositik hücre membranındaki glikoproteinlerle reaktivasyon gösteren monoklonal bir antikordur [13]. Karsinom hücrelerine yönelik bir marker olan CD15 için adenokarsinomlarda %60 ile %100 arasında değişen pozitiflik oranları bildirilmektedir [4,13,14]. Comin ve arkadaşları 42 MM olgusunun ikisinde (%4.7) CD15 ile pozitiflik saptamış, adenokarsinom olgularının ise tümünde pozitiflik izlemiştir [4]. Çalışmamızda MM grubunda 18 olguda CD15 çalışılmış ve bunların ikisinde



Grafik 1. MM olgularında immünohistokimyasal incelemede pozitif olguların yüzdesi (EMA ile membranöz pozitiflik gösteren olgular gösterilmiştir)

Tablo 1. Epiteloid MM olguları

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Kalretinin	CK5/6	Mezotelin	WT-1	CEA	CD15	EMA	TTF-1	B72.3	P53
1	61	K	+					-	+	(M,S)		
2	54	E	+						+	(M)		%2-8
3	64	E						-	+	(M)	-	
4	67	K	+				-	-	+	(M)		
5	58	E	+	+			-	-	+	(M)	-	
6	60	E	+	+			-	-	+	(M)		
7	50	E	+	+			-	-	+	(M)		
8	55	E	+	+			-	-	+	(M)		
9	55	E	+	+			-	-	+	(M)		
10	56	E	+		+		-	-	+	(M)	-	
11	40	K	+				-	-	+	(M)		
12	61	E	+				-	+	(Z)	+	(M)	-
13	77	E	+				-		+	(M)		%20
14	80	E	+	(Z)			-		+	(M)		
15	68	E	+				-	-	+	(M)		
16	80	K	+				-	-	+	(M)		
17	75	K	+				-		+	(S)	+	%10-20
18	53	E	+	+			-	+	+	(M)		
19	69	K	+				-		+	(M)		
20	75	E	+	+			-	-	+	(M)		
21	60	E	+			+	-		+	(M)	-	
22	65	E	-				-	-	+	(M,S)	-	%50
23	80	K	+				-	-	+	(M)	-	
24	78	K	+			+	-		+	(M)		
25	60	E	+	+			-	-	+	(M)		

E: Erkek, K: Kadın, Z: zayıf boyanma, M: Membranöz boyanma, S: Sitoplazmik boyanma, EMA: Epitelyal membranöz antijen, TTF-1: Tiroid transkripsiyon faktör 1 (Kalretinin değerlendirilmesinde nükleer boyanma pozitif kabul edilmiştir)

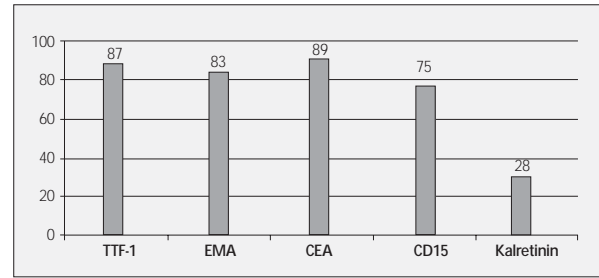
(%11) zayıf pozitiflik saptanmıştır. Adenokarsinom olgularında ise sadece 4 'ünde çalışılmış ve ancak bunlardan üçünde (%75) CD15 pozitifliği görülmüştür.

TTF-1 akciğer ve tiroid adenokarsinomlarında pozitiflik gösteren önemli bir işaretleyicidir. King ve arkadaşları 240 MM olgusunun hiçbirinde TTF-1 ile boyanma izlenmezken 366 pulmoner adenokarsinom olgusunun 281'inde (%77) TTF-1 pozitifliği saptandığını bildirmektedir [7]. Çalışmamızda da adenokarsinom olgularının %91'inde TTF-1 ile pozitiflik mevcuttu, ayrıca TTF-1 çalışılan epitelioid MM olgularının hiçbirinde boyanma izlenmemiştir. Bu sonuç çok değerli olsa da akciğer adenokarsinomlarının %25'inin TTF-1 ile negatif olduğu akılda tutulmalıdır [15]. Bu nedenle boyanma izlenmeyen olgular primer akciğer adenokarsinomu olabileceği gibi plevraya metastaz yapmış akciğer dışı adenokarsinom da olabilir. TTF-1'in negatif olduğu iki adenokarsinom olgumuzda hem CEA hem de CD15 pozitif bulunmuştur. Tiroide lezyonu olmayan hastalarda TTF-1 pozitifliği tek başına bile MM'yi ekarte ederek primer akciğer adenokarsinom tanısını koymak için yeterli görülmektedir, TTF-1 negatif olgularda ise CEA ve CD15 çalışılması MM ile ayırıcı tanıda yol gösterici olacaktır.

Günümüzde patoloji pratiğinde epitelioid MM ile plevrayı infiltrate etmiş adenokarsinomların ayırıcı tanısında hangi immünohistokimyasal işaretleyicinin kullanılması gerektiği halen tartışmalıdır. Hiçbir işaretleyicinin tek başına yeterince sensitif ve spesifik olmadığı ve bir panel uygulanması gerektiği hakkında fikir birliği mevcuttur, ancak panelin genişliği ve içeriği hakkında tartışmalar devam etmektedir. Bazı araştırmacılar uygulanan panel içinde en az iki mezotelyal ve iki karsinom işaretleyicisi bulunması gerektiğini öne sürmektedir [6]. King ve arkadaşları MOC-31, BG8, CK5/6 ve WT1'den oluşan bir panel önerirken Marchevski, patoloji uzmanlarının daha az sensitif veya spesifik olsa bile kendi laboratuvarlarında güvenilir şekilde uygulanan işaretleyicileri tercih etmesi gerektiği vurgula-

makta, kendi laboratuvarında kalretinin, WT-1, CK5/6, TTF-1, CEA ve B72.3'den oluşan paneli uyguladığını bildirmektedir [7,8]. Çalışmamızda patoloji pratiğimizde böyle bir problemle karşılaştığımızda ne yaptığımızı ve bunların sonuca gitmede ne derece işe yaradığını araştırmak istedik. Farklı zamanlarda laboratuvarımızda farklı işaretleyicilerin bulunduğu, bazılarının bulunmadığı ve bu durumun patoloğun seçimini etkilediği akılda tutulmalıdır. Bir çok farklı işaretleyiciler kullanılmasına rağmen en sık kullanılan işaretleyiciler epitelioid MM için kalretinin ve CK5/6, adenokarsinom için CEA, CD15 ve TTF-1, ve her iki grup için EMA idi. Kendi laboratuvarımızda epitelioid MM açısından kalretinin, CK5/6 ve adenokarsinom açısından CEA, CD15, TTF-1 ile bunlara eklenen EMA'dan oluşan bir panelin MM ve adenokarsinom ayırıcı tanısında sorunu çözdüğünü saptadık. Ayırıcı tanıda sorun yaşanan bir biyopsi materyalinde öncelikle kalretinin, CK5/6, CEA, CD15, TTF-1 ve EMA'dan oluşan bir immünohistokimyasal panelin uygulanmasının, sonuçlarda uyumsuzluk saptandığı takdirde diğer mezotelyal ve karsinom hücresi işaretleyicilerinin panele eklenmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması Bildirilmemiştir.



Grafik 2. Adenokarsinom grubunda immünohistokimyasal incelemede pozitif olguların yüzdesi (EMA ile sitoplazmik pozitiflik gösteren olgular gösterilmiştir)

Tablo 2. Adenokarsinom olguları

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Kalretinin	CK5/6	Mezotelin	WT-1	CEA	CD15	EMA	TTF-1	B72.3	P53	CK7
1	75	E								+			
2	58	E	-	-			+	+	+	(M)		+	
3	61	E	-				+	+	+	(S)			
4	52	E					+			+			
5	52	K	+	(Z) (S)			+		+	(S)		+	
6	79	E	+	(Z) (S)			-			+			
7	54	E	-		+	(Z, M)	+		+	(S)		+	
8	41	K	-				+			+			
9	66	K								+			
10	83	E	-				+	+	+			+	
11	72	E								-			+
12	60	E					+	-	+			+	

E: Erkek, K: Kadın, Z: Zayıf boyanma, M: Membranöz boyanma, S: Sitoplazmik boyanma, EMA: Epitelyal membranöz antijen, TTF-1: Tiroid transkripsiyon faktör 1

KAYNAKLAR

1. Ordóñez NG. Role of immunohistochemistry in differentiating epithelial mesothelioma from adenocarcinoma. Review and update. *Am J Clin Pathol* 1999;112:75-89.
2. Ordóñez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1031-51.
3. Ordóñez NG. Immunohistochemical diagnosis of epithelioid mesothelioma: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1407-14.
4. Comin CE, Novelli L, Boddi V, et al. Calretinin, thrombomodulin, CEA, and CD15: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating pleural epithelial mesothelioma from peripheral pulmonary adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001;32:529-36.
5. Abutaily AS, Addis BJ, Roche WR. Immunohistochemistry in the distinction between malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma: a critical evaluation of new antibodies. *J Clin Pathol* 2002;55:662-8.
6. Yaziji H, Battifora H, Barry TS, et al. Evaluation of 12 antibodies for distinguishing epithelioid mesothelioma from adenocarcinoma: identification of a three-antibody immunohistochemical panel with maximal sensitivity and specificity. *Mod Pathol* 2006;19:514-23.
7. King J, Thatcher N, Pickering C, Hasleton P. Sensitivity and specificity of immunohistochemical antibodies used to distinguish between benign and malignant pleural disease: a systematic review of published reports. *Histopathology* 2006;49:561-8.
8. Marchevsky AM. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:397-401.
9. Oates J, Edwards C. HBME-1, MOC-31, WT1 and calretinin: an assessment of recently described markers for mesothelioma and adenocarcinoma. *Histopathology* 2000;36:341-7.
10. Doglioni C, Dei Tos AP, Laurino L, et al. Calretinin: a novel immunocytochemical marker for mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1037-46.
11. Ordóñez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between epithelioid mesotheliomas and squamous carcinomas of the lung: a comparative study. *Mod Pathol* 2006;19:417-28.
12. Benjamin CJ, Ritchie AC. Histological staining for the diagnosis of mesothelioma. *Am J Med Technol* 1982;48:905-8.
13. Seyhan EC, Çetinkaya E, Altın S, ve ark. Akciğer adenokarsinomu ve malign mezotelyoma ayırıcı tanısında immünhistokimyasal analiz. *Toraks Dergisi* 2007;8:202-6.
14. Sheibani K, Battifora H, Burke JS. Antigenic phenotype of malignant mesotheliomas and pulmonary adenocarcinomas. An immunohistologic analysis demonstrating the value of Leu M1 antigen. *Am J Pathol* 1986;123:212-9.
15. Travis WD, Brambilla E, Harris CC, Muller-Hermelink HK. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press, 2004:41.