Akciğer Adenokarsinomu ve Malign Mezotelyoma Ayırıcı Tanısında Histokimya ve İmmünhistokimyanın Yeri

Dr. Leyla Cinel[1], Dr. Leyla Memiş[1]

ÖZET

Akciğerde malign mezotelyoma (MM) ve adenokarsinom (AK) kliniği, radyolojileri, laboratuvar bulguları ve histolojileri ile ayırıcı tanıları oldukça zor tümörlerdir. Özellikle küçük biyopsi örneklerinde problem daha da büyükmektedir. Rutin çalışmalarda, yalnız hematoksilen-eosin'le konulan tanılarda, hata oranı yüksek olmakta, ancak buna eklenen müsi-karmen boyası bu oranı oldukça azaltmaktadır. Fakat akciğer AK'larının sadece %50'si müsin sekrete etmektedir. Müsin negatif vakalarda immünhistokimya (İHK) ayırıcı tanıda kolaylık sağlamaktadır. bu amaçla ikiden fazla antikor içeren İHK paneller kullanılmaktadır. En idealinin ise CEA, LeuM1, Ber-EP4'ü içeren panel olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Malign mezotelyoma, akciğer adenokarsonum, immünhistokimya

SUMMARY

Despite the well-established histologic criteria for the diagnosis of malignant mesothelioma from adenocarcinoma that involves the pleura can be difficult. The clinical presentation and radiologic finding may not always be useful. Histochemical stains for mucin are helpful but only %50 adenocarcinomas are mucin positive. Recent publications demonstrate the importance of immunopatholoyy in the differential diagnosis of malign mesothelioma versus adenocarcinoma. An immunohistochemical panel consisting of CEA, Leu-M1, Ber-EP4 appears to be the most useful and practical panel in the differantial diagnosis between pleural mesothelioma and lung adenocarcinoma.

Key words : Malignant mesothelioma, pulmonary adenocarcinoma. immunohistochemistry

Malign mezotelyoma, (MM) 1950'lerin ortalarına kadar otopsiyle kanıtlananlar dışında, standart patoloji kitaplarında kabul görmeyen bir tanıydı[1]. Ancak 1960'larda asbestozla yakın ilişkisinin gösterilmesiyle, ayrı bir patolojik antite olduğu kesinleşmiştir[1]. Literatüre bir göz atıldığında, MM konusunda bir çok arıştırma yapıldığı dikkati çekmektedir. Bunun nedeni asbestozla sıkı ilişkisi artan insidansı ve mortalitesi, histolojisinin çoğu zaman bir sarkomu yada adenokarsinomu (AK)'u çok iyi taklit etmesi, vakadan vakaya hatta bir tömürde kesitten kesite çeşitlilik göstermesidir. Akciğer AK'ları ise son yıllarda akciğer tümörleri içinde ilk sırayı almaya başlamıştır[2]. Bu iki tümörün ayırıcı tanısı hastanın prognozunu belirlemek ve tedavi prosedürünü saptamak açısından çok önemlidir. Ne var ki, plevraya diffüz olarak yayılan AK'lar hem makroskopi hem de mikroskopik olarak MM'larla karışırlar.

Günümüzde iyi gelişmiş histolojik kriterlere rağmen, MM'yı plevra ve peritona infiltre bir AK'dan güvenilir bir biçimde ayırt etmek oldukça güç olmaktadır[3,4]. Bu problem bazen, yetersiz klinik bilgi ve küçük biyopsi örnekleriyle daha büyümektedir. Bu nedenle geçmişte ve bugün çeşitli histokimyasal boyalara başvurulmaktadır. Bunlardan biri müsi-karmen boyasıdır. İntrastoplazmik nötral müsin varlığı kuvvetli bir şekilde AK'u düşündürür. Ancak negatifliği AK'u ekarte ettirmez. Çünkü akciğer AK'larının sadece %50'si müsin sekrete etmektedir. Yapılan çalışmalarda AK vakalarında, PAS-D ile %39 ve %35 oranında pozitiflik görülebilmiştir[5,6]. Bu durum belki PAS-D boyasının yeterli düzeyde spesifik olmayışı ile açıklanabilir.Müsin, MM'larda hemen hemen hiç saptanmaz[7]. Öte yandan, Benjamin ve Ritchie, 30 iyi diferansiye epitelyal MM'nun 5'inde PAS-D ile intrasellüler boyanma saptamışlardır[8]. Buna karşın sadece bir vakada müsi-karmenle pozitiflik bulunmuştur. 1993'de yapılan bir çalışmada MM'larda PAS-D pozitifliği %9 oranında saptanmıştır[9]. Çok az sayıda MM vakasında bir iki hücre müsi-karmenle hafif bir şekilde boyanmıştır[3,10]. Fakat bu reaksiyon genellikle hyalurinidazla muameleden sonra ortadan kalkmıştır. Ancak fokal de olsa hyalurinidaza dirençli müsi-karminofilik vakalar mevcuttur[11]. Şu nokta unutulmamalıdır ki müsin pozitif AK'larda çok sayıda hücre reaktiftir ve bunlar hyalurinidaza dirençlidir. Bu özellikler çoğu vakada MM'yı ekarte ettirir. Eğer müsin pozitifse vakanın AK olduğu ve immünhistokimyasal (İHK) çalışmanın gerekli olmadığı düşünülmektedir[2]. Glikozaminoglikanlar, özellikle de hyalurinik asit (HA), normal mezotelyal hücrelerde ve tümörlerinde büyük miktarlarda ekstrasellüler, bazı otörlere göre de intrasellüler olarak saptanmaktadır[1]. Geçmişte ve günümüzde HA'in histokimyasal demostrasyonu MM tanısında

1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

çok önemli bir yer tutmaktadır. Ancak formaldehit gibi temelde su içeren tespit solusyonlarında (özellikle 48 saati geçen tespitlerde) HA dokudan kaybolmaktadır.[1,3,8] Bu durumda yanlış negatif sonuç alınmaktadır. Örneğin Benjamin ve Rithchie MM'ların 1/3'ünde[6]. Wick ve arkadaşları ise %59'unda[6] HA tespit edememişlerdir. Benzer şekilde, başka bir çalışmada epitelyal MMların sadece %56'sında HA saptanırken, bu 27 vakanın 8'inde hylaurinidazla muameleden sonra alcien-blu pozitifliği kaybolmuştur[5]. Ayrıca akciğer AK'larında da alcien-blue ile boyanan asidik müsin sık rastlanılan bir bulgudur[3]. Bir çok otör HA varlığının tanı değerinin fazla olmadığını düşünmektedir[8]. Yeni yöntem olan hyalurina için spesifik biotinylated probe ile histokimyasal metodlardan daha sensitif bir şekilde HA'in saptanması mümkün olmuştur. Bu yöntemle MM'ların %79'u, AK'ların ise sadece %8'i pozitif sonuç vermiştir[12]. Son olarak bazı otörler, gümüş boyasının, mezotelyoma hücrelerini tek tek saran retikülin liflerini ortaya çıkardığını ve bu özelliğin AK'ların ayırıcı tanısında oldukça yararlı olduğunu düşünmektedirler[13].

Elektron mikroskopik yöntem oldukça güvenilir olmakla birlikte, az diferansiye tümörlerde yetersiz kalmaktadır[14]. Ayrıca rutin kullanım için farklı tespit ve takip işlemleri gerektiren pahalı bir yöntemdir.

1993'de Danimarka'da yaplan bir çalışmada 3 patolog birbirinden bağımsız olarak, toplam 42 adet MM ve AK vakasının belirli zaman aralıklarıyla önce hematoksilen-eozin (HE), sonra HE+histokimya(müsi-karmen, PAS-D, PAS/Alcien blue), daha sonra da bu ikisine İHK çalışma ekleyerek incelemişlerdir. Sonuç çok ilginçtir ki, HE ile konulan tanıların tekrarlanabilirliği oldukça az bulunurken, HE'e eklenen histokimya ve İHK ile tanıların tekralanabilirlik yüzdesi giderek artmıştır[4]. Bu çalışma MM ve AK ayırıcı tanısında histokimya ve İHK'nun gerekliliğini net bir şekilde ortaya koymuştur. Bu amaçla 1980'lerden itibaren mono ve poliklonal antikorlar (mab ve pab) kullanarak kesin tanı koydurucu çalışmalar iki sınıfa ayrılmıştır. İntermediate flamanlar ve yüksek moleküler ağırlıklı glikoproteinler. Glikoproteinlerin çoğu normal epitelyal hücreler ve tümörlerinden eksprese edilirken, normal mezotelyal hücreler ve tümörlerinde hemen hemen hiç saptanmaz.

Keratinlerin MM'lar ve AK'ların ayırıcı tanısındaki yeri hala tartışılmaktadır. Geniş spektrumlu keratin ab'ları kullanıldığında bu iki tümör de pozitiflik gösterir (tablo 1)[10,15,16,17,18,19,20]. Bazı çalışmaların sonuçlarına göre MM'lar AK'lardan farklı keratin tipleri içermektedirler[8,21,22]. Gel elektroforez yöntemi ile yapılan bir çalışmada keratin (7, 8,18, 19) hem AK hem de MM'larda izlenirken, keratin (4, 5, 6, 14, 17) yalnız MM'larda saptanmıştır[21]. Buna karşın AK'larda dü-sil yüksek moleküler ağırlıklı keratine karşı pozitiflik saptanmıştır.[23,24]. Bu tür başka çalışmalarda da AK ve MM'ların keratin immünfenotiplerinin benzerliği üzerinde durulmuş ve tanıda güvenirliği yeterli bulunmamıştır[25]. Bununla birlikte keratin 5 epitopuna spesifik AE 14 isimli bir mab'la 13 epitelyal ve bifazik MM'nın 12'sinde, 21 pulmoner AK'un 6'sında fokal, bir kaç hücrede boyanma saptanmıştır[26]. Ancak sakıncası frozen kesit gerektirmesidir.

K	keratin		Vimentin		CEA		Ber-EP4/ESA		HMFG/EMA		Leu-M1	
	AK	MM	AK	MM	AK	MM	AK	MM	AK	MM	AK	MM
10	2/6	8/8			6/6	2/8						
33	9/20	20/20			20/20	9/20						
48	!2/18	10/22			18/18	8/22						
32	24/24	12/12			24/24	2/12			24/24	0/12		
15	3/3	8/8	0/3	3/8								
49	12/27	13/19			24/27	0/27						
18	50/50	28/28			36/50	0/28			48/50	0/28	47/50	0/28
42	11/20	12/19			19/20	4/19						
50	4/4	7/7			3/4	0/7			4/4	7/7		
24	16/17	15/16			17/17	0/17						
29	5/22	16/47	3/22	20/47	22/22	2/47			22/22	28/47		
51	13/13	2/2										
27	21/21	7/9	3/21	2/9	13/21	0/9						
28	23/23	19/19	3/23	5/19	21/23	0/19			23/23	17/19	14/23	0/19
25	52/52	51/51	9/52	21/52	50/52	0/51			52/52	43/51	52/52	0/51
20	20/20	45/50	0/20	43/50	20/20	0/50			24/25	20/50	16/20	4/50
52					6/7	0/16			7/7	12/16		
53							14/14	10/49				
54			11/24	33/44								
55											34/44	2/27
56							3/6	0/12				
57							17/17	1/108				
	%81	%81	%17	%55	%81	%7	%91	%6	%98	%55	%86	%3

CEA=Karsinoembriyonik antijen HMFG=Human milk fat globül Leu-M1/CD-15=Anti-Human granulocyte assotiated aj
Ber-EP4/ESA=Epitelyal spesifik antijen EMA=Epitelyal membran antijen K=Kaynak.

Bir başka ayırıcı tanıda kullanılan intermediate flamen vimentindir. Literatürde vimentin MM'larda ortalama %55 oranında, AK'larda ise %18 oranında pozitiftir. (tablo I)[6,15,20,27,28,29]. Bir çalışmada formaldehitle tespitli AK'larda vimentin pozitifliği %7 iken, alkolle fikse dokularda %42'ye çıkmış ve vimentinin alkolle fikse edilmiş dokularda daha iyi korunduğu belirtilmiştir[30]. Simültane çift ab tekniği kullanarak yapılan bir çalışmada, plevral biyopsilerde hem keratin hem de vimentin pozitif neoplazmalar MM'lar olmuştur ve koekspresyonun önemi vurgulanmıştır[17]. Literatürde nadir de olsa vimentin ve keratin pozitif pulmoner AK'lar mevcuttur[30,31,32]. Fakat renal, endometrial, ovarial ve tiroid karsinomlarının keratin ve vimentin pozitif olduğu, metastaz olasılığının her zaman bulunduğu unutulmamalıdır[30].

Bir onkofetal antijen olan CEA (karsinoembriyonik antijen) çeşitli çalışmalarda AK'larda değişen sıklıklarda, MMlarda ise daha nadir eksprese edildiği görülmüştür[18,20,24,32,33]. Çoğu AK serisinde CEA pozitifliği oranı değişmekteyse de ortalama %70'inde boyanma saptanmaktadır[34]. Özellikle MM'larda CEA pozitiflik oranı farklı çalışmalarda farklı oranlarda izlenmiştir(Tablo 1). Bunun nedeni CEA ile strüktürel olarak ilişkili büyük bir molekül ailesinin bulunmasıdır.Bunlar arasında en bilinenleri a) Nonspesifik cross reacting antigen (NCA) b) bilier glikoprotein 1 (BGP-) c) Normal fekal antijen (NFA)'dir. Bu antijenler özellikle antiserum ve pab'larla çaprak reaksiyonlar vererek yanıltıcı sonuçlara sebep olmaktadırlar[6,32,33,34]. Günümüzde CEA ailesine ait bir çok antijene karşı mab'lar geliştirilmiştir. Ancak bunlarda da özellikle NCA ile etkileşim görülmektedir[33]. En iyi yaklaşım çapraz reaksiyon vermeyen bir mab kullanmaktır[18]. Bu tür ab'larla yapılan çalışmalarda CEA MM'larda çok nadiren saptanmış ve genellikle de hafif reaksiyon vermiştir[6,9,18,24,28,35,36]. Fakat bu mab'larla bile çapraz reaksiyonlar görülmektedir. MM'larda 5 çeşit mab'la yapılan çok yeni bir çalışmada, sadece bir mab'la %100 negatiflik görülmüştür[33]. Bu nedenle CEA'nın farklı epitoplarına karşı geliştirilen farklı mab'lar İHK sonuçlardaki çeşitliliğin sebebi olabilirler.

BER-EP4 VE HEA-125 farklı kD'luk yüzey glikoproteinlerine reaktif mab'lardır. Çeşitli çalışmalarda AK'larda %100'e varan oranlarda, MM'larda ise %4-14 oranında pozitif saptanmıştır (tablo 1). BER-EP4 ve HEA-125'i karşılaştıran bir çalışmada BER-EP4 daha sensitif bulunmuştur[36]. Çoğu vakada BER-EP4 pozitifliği tümör dokusunun her alanında görülebildiği için küçük örneklerde daha kullanışlıdır. Ek bir avantajı da sensitivitesinin oldukça fazla olması ve yüksek dilüsyonlarda kullanılabilirliğidir[37].

Temelde bir myelomonositik belirleyici olan Leu-M1/CD-15 ile (anti-human granulocyte associated antigen), ilk defa 1985'de lenfomaların antijenik fenotiplemeleri çalışılırken metastatik az diferansiye bir AK'da pozitiflik görülmesi ile dikkati çekmiştir. Bu mab'la yapılan bir çalışmada AK'ların %94'ünde fokal sitoplazmik boyanma mevcutken MM'ların hiç biri boyanmamıştır[18]. Çeşitli çalışmalarda benzer sonuçlar alınmıştır(tablo 1)[3,6,20,24,25,28,38]. Leu-M1'le sıklıkla küçük büyütmede bile kolayca farkedilen yoğun pozitifliğe rağmen, bir çok vakada fokal bir boyanma patterni saptandığı için küçük biyopsilerde yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır[37]. Son yıllarda Leu-M1'e benzer çok sayıda mab üretilmiştir. 624A12, İOB3(CD24) ve LN2(CD74) bu tür mab'lardır ve AK'larda %95'lere varan pozitifliklerle ayırıcı tanıda oldukça faydalı bulunmuşlardır[5,23].

AK ve MM ayırıcı tanısı için bu zamana kadar çok çeşitli ab'lar kullanılmıştır. EMA(Epitelyal membranöz antijen), HMFG (Human fat globule antigen), F36/22, B72.3, CA1, 44-3A6, K1 desmin, enolaz, kromogranin, lektinler ve kan grup antijenleri olan Lewisy ve Lewisy gibi [8,37,39,40,41,42]. Bu ab'lar içinde en çok çalışılanı B72.3 olmuştur. İnsan karaciğer hücresinden izole edilmiş TAG-72 antijenine reaktiftir. B72.3 ile AK'larda %75-86 oranında pozitiflik saptanmıştır[20,42,44]. MM'larda ise farklı sonuçlar alınmıştır[20,42].

Tablo 1'de de de görüldüğü gibi ab'ların hiç biri ayırıcı tanıda tek başına anlamlı bulunmamıştır. Henüz rutinde kullanılabilecek MM'ya özgü bir ab bulunmadığından, MM tanısı için İHK panel kullanılmakta ve bu panellerin tanısal değeri araştırılmaktadır[6,20,24,28,45]

Literatür incelendiğinde, keratinler MM ve AK'da eşit oranda (%81), HMFG/EMA AK'da %98, MM'da %55 oranında eksprese edilmektedir, bu nedenle ayırıcı tanıda yararsızdır. Buna karşın, CEA ile AK'larda %81, MM'larda %6, Leu-M1 ile AK'larda %86, MM'larda %3 oranında pozitiflik saptanmıştır (Tablo 1). Grove ve Paulsen, bu ab'larla yapılan bir çalışmada en iyi kombinasyonun CEA/Leu-M1 yada Ber EP4/CD-15 olduğunu göstermişlerdir[45]. Bu iki kombinasyondaki ab'ların her ikisiyle birlikte saptanan nonreaktivite MM'lar için %100 spesifik bulunmuştur[45]. Pozitiflik durumunda ise, AK'lar için oranlar sırasıyla %97 ve 88.2 de kalmıştır. Bir başka çalışmada, istatiksel yöntemlerle Ber-EP4, Leu-M1, CEA, HEA-125 ve vimentin panelinin ideal kombinasyon olduğu saptanmıştır[36]. Bir başka ideal kombinasyon ise CEA, Ber-EP4 ve B72.3'dür[9,19]. Bu kombinasyonun 3'ünün birden pozitifliği AK'lar için %100 spesifik, %70 sensitifken, 3'ünün birden negatifliği MM'lar için %99 spesifik, %91 sensitif bulunmuştur[9]. HMFG-2, CEA, Leu-M1 ve vimentin paneli ile MM'larla, AK'ların ayırıcı tanısı kesin bir şekilde yapılabileceği belirtilmiştir[20]. Bazı otörler CEA, Ber EP4, B72.3 ve Leu-M1'in birinde ya da daha fazlasında pozitiflik saptanıyorsa, MM'nın ekarte edilmesi, MM tanısı için ise keratin kombinasyonlarında mutlaka pozitiflik beklenilmesini, negatif durumlarda tanıya şüpheyle bakılması gerektiğini belirtmişlerdir[1,6]. Hektor Battifora'ya göre en ideal İHK panel a) NCA ile kros reaksiyon vermeyen CEA b) Leu-M1 C) AK için en yüksek spesivite ve sensitivite gösteren Ber-EP4'dür. Bu üçüne eklenen vimentin ve yüksek moleküler ağırlıklı keratinin MM ve AK ayırıcı tanı panelini tamamlayacağını belirtmiştir, gene de yorumun zor olduğu durumlarda HMFG-2 eklenebileceğini söylemiştir[47].

KAYNAKLAR

1. Bedrossian W.M Carlos., Bonsib Steven, Moran Cesar: Differential Diagnosis Between Mesothelioma and Adenocarcinoma: a multimodal approach based on ultrastructure and ımmunocytochemistry. Seminars in Diagnostic Pathology; 1992; 9: 2: 124-140.
2. Saldana J. Mario, Mones M. Joan: Adenorcarcinoma: Pathology of Pulmonary Disease. Saldana J. Mario(ed) J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1994, S: 531-544.
3. McCaughey W. T. E., T.V. Colby, H. Battifora, A. Churg, J.M. Corson., S.D. Greenberg., M.M. Grimes., S. Hammar, V.L Roggli., K.K. Unni: Diagnosis of Diffuse Malignant Mesothelioma: experience of a US/Canadian mesothelioma panel Modern Pathology, 1991; 4(3): 342-352,
4. Skov B.G., Lauritzen A.F., Hirsch F.R., Nielsen H.W.: The histopathology diagnosis of malignant mesothelioma v. Pulmonary adenocarcinoma: reproducibility of the histopathological diagnosis. Histopathology 1994; 24: 553-557,
5. Leong Anthony S.Y., Stevens Mark W., Mukherjee Tapen M.: Malignant Mesothelioma: cytologic diagnosis with histologic, ımmunohistochemical, and ultrastructural. Seminars in Diagnostic Pathology, 1992; 9(2): 141-150.
6. Wick Mark R., Loy Tmıtohy, Mills Stacey E., Legier Jacques F., Manivel J. Carlos: Malignant Epitheliod Pleural Mesothelioma Versus Peripheral Pulmonary Adenocarcinoma: a histochemical, ultrastructural, and immunohistologic study of 103 cases. Hum Pathol, 1990; 21: 759-766.
7. Bedrossian W.M Carlos.: Malignant Mesothelioma and Other Pleural Tumors: Pathology of Pulmonary Disease. Saldana J. Mario (ed) J.B. lippincot Company, Philadelphia 1994, S: 657-671.
8. Battifora Hector: The Pleura: Diagnostic surgical Pathology, volume 1. İkinci baskı. Stemberg s. Stephen (ed). Raven Press, New York 1994, S: 1095-1125
9. Brown Richard W., Clark Gary M., Tandon K Atul., Allred D. Craıg: Multiple-Marker Immunohistochemical Phenotypes Distinguishing Malingnant Pleural Mesothelioma From Pulmonary Adenocarcinoma. Hum Pathol, 1993; 24: 347-354.
10. Said Jonathan W., Nash Gerald, Tepper Gil, Banks-Schlegel Susan: Keratin Proteins and Carcinoembroyonic Antigen in Lung Carcinoma: an immunopexidase study of fifty-four cases, with ultrastructural correlations. Hum Pathol, 1983; 14: 70-76.
11. MacDougall Donald B., Wang Scott B., Zidar Bernard L.: Mucin-Positive Epithelial Mesothelioma. Arch Pathol Lab Med., 1992; 116: 874-880.
12. Azumi Norio, Underhill Charles B., Eliott kaga, Sheibani Khalil: A Novel Biottinilated Probe Spesific for Hylanurate: its diagnostic value in diffuse malignant mesothelia. Am J Surg Pathol, 1992; 16(2): 116-121,
13. Henderson W. Douglas, Shilkin B. Keith, Whitaker Darrel, Attwood D. Harold, Constance J. Theo, Steele H. Richard, Leppard J. Peter: The pathology of Malign Mesothelioma, Including Immunohistology and Ultrastructure: Malign Mesothelioma. Henderson DW, Shilkin B. Keith, Langlois P. Suzanne Le, Whitaker Darrel(eds), Hemisphere Publishing Corporation. New York 1992, S:69-139.
14. Dardick Irving, Al-Jabi Maha, W.T. McCaughey Elliott, Srigley Jhon R., A.W. Nostrand Peter van, A.C. Ritchie: Ultrastructure of Poorly Differentiated Diffuse Epithelial Mesotheliomas. Ultrastructural Pathology, 1984; 7:151-160.
15. Churg Andrew: Immunohistochemical staining for vimentin and keratin in malignant mesothelioma. The American Journal of Surgical Pathology, 1985; 9(5): 360-365.
16. Mayall Frederick G., Goddard Heather, Gibbs Allen R.: The Diagnostic ımplications of Variable Cytokeratin Expression in Mesotheliomas. Journal of Pathology, 1993; 170: 165-168.
17. Mullink H., S.C. Henzen - Logmans, J.J.M. Alons-wan Kordelaar, T.M. Tadema, C.J.L.M. Meijer: Simultaneous immunoenzyme staining of vimentin and cytokeratins with monoclonal antibodies as an aid in the differential diagnosis of malignant mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma. Virchows Arch Cell Pathol, 1986; 52:55-65.
18. Sheibani Khalil, Battifora Hector, burke jerome S.: Antigenic Phenotype of Malignant Mesotheliomas and Pulmonary Adenocarcinomas: an immunohistologic analysis demonstrating the value of leu M1 antigen. Am J Pathol, 1986; 123: 212-219.
19. Skow B. G., A.F. Lauritzen F.R. Hirsch, T. Skow, H.W. Nielsen: Differentiation of Adenocarcinoma of the Lung and malignant Mesothelioma: predictive value and reproducibility of immunoreactive antibodies. Histopathology, 1994; 25: 431-437.
20. Wirth Patricia R., Legier Jacques, Wright George L.: Immunohistochemical Evaluation of Adenocarcinoma. Cancer, 1991; 67:655-662.
21. Blobel Gerd Al, Moll roland, franke W. Werner, Kayser W. Klaus, Gould E Victor: The Intermediate Filament Cytoskeleton of Malignanant Mesotheliomas and its Diagnostic Significance. Am J Pathol, 1985; 121:235-247.

22. Glass Charles, Kim Kwon Hee, Fuchs Elaine: Sequence and Expression of a Human Type II Mesothelial Keratin. The Journal of Biology, 1985; 101: 2366-2373.
23. Kortsik C.S., P. Werner, N. Freudenberg, J.C. Virchow, Jr., C. Kroegel, M. Pott, H. Matthys: Immunocytochemical Characterization of Malignant mesthelioma and carcinoma Metastatic to the Pleura : IOB3-A New tumor Marker. Lung, 1995; 173: 79-87
24. Otis Christopher N., Carter Darryl, Cole Solon, Battifora Hector: Immünohistochemical Evaluation of Pleural mesothelioma and Pulmonary Adenocarcinoma: a bi-institutional study of 47 cases. A J Surg Pathol, 1987; 11(6): 445-456.
25. Wick Mark R., Mills Stacey E., Swanson Paul E.: Expression of "Myelomonocytic" Antigens in Mesotheliomas and Adenocarcinomas Involving the Serosal Surfaces. Am J Seven Monoclonal Antibodies for Differentiation of Pleural Mesothelioma From Lung Clin Pathol, 1990; 94: 18-26.
26. Moll Roland, Dhouailly Daniell, Sun Tung-Tien: Expression of keratin as a distinctive feauture of epithelial and biphasic mesotheliomas. An immunhistochemical study using monoklonal antibody AE14. Virchows Archiv B Cell Pathol. 1989; 58: 129-145,
27. Noguchi Masayuki, Nakajıma Takashı, Hiroshashi setsuo, Akıba Tadashi, Shimosat Yukio: Immunohistochemical distinction of Malignant Mesothelioma from Pulmonary Adenocarcinoma With Anti-Surfactant Apopprotein, Anti-Lewis, and Anti-Tn antibodies. Hum Pathol, 1989; 20:53-57.
28. Ordonez Nelson G.: The immunohistochemical Diagnosis of Mesothelioma: differentiation of mesothelioma and lung adenocarcinoma. Am J Surg Pathol, 1989; 13(4): 76-291.
29. Pfaltz Madeleine, B. Odermatt, B. Christen, J.R. Rüttner: Immunohistochemistry in the diagnosis of malignant mesothelioma. Virchows Arch A, 1987; 411: 387-393.
30. Azumi Norio, Battifora Hector: The Distribution of Vimentin and Keratin in Epithelial and Nonepithelial neoplasms: a comprehensive immunohistochemical study on formalin- and alcohol-fixed tumors. Am J Clin Pathol, 1987 88: 286-296,
31. Kahn Harritte J., Thorner Paul S., Yeger Herman., Dailey Dennis: Distinot keratin Patterns Demonstrated by Immunoperroxidase Staining of Adenocarcinomas, Carcinoids, and Mesotheliomas Using Polyclonal and Monoclonal Anti-keratin Antibodies. Am J Clin Pathol, 1986; 86: 566-574.
32. Moll roland, Dhouilly Danielle, Sun Tung-tien: Expression of keratin as a distinctive feature of epithelial and biphasic mesothleiomas. An immunhistochemical study using monoklonal antibody AE14. Virchows Archiv B Cell Pathol. 1989; 58: 129-145,
33. Corson Joseph M., Pinkus Geraldine S.: Mesotheliomaprofile of keratin proteins and carcinoembryonic antigen. Am J Pathol, 108: 80-87. 1982.
34. Dejmek Annika, Hjerpe Anders: Carcinoembryonic Antigen-like Ractivity in Malignant Mesothelioma: a comparison between different commercially available antibodies. Cancer, 1994; 73: 464-9.
35. Cibas Edmund S., Corson Joseph M., pinkus Geradine S.: The Distinction of Adenocarcinoma From Malignant Mesothelioma in Cell Blocks of Effusions : the role of routine mucin histochemistry and immunhistochemical assesment of carcinoembryonic antigen, keratin proteins, epithelial membrane antigen, and milk fat globule-derived antigen. Hum Pathol, 1987; 18:67-74.
36. Kortsik C.S., P. Werner, N. freudenberg, J.C. Virchow, Jr., C. Kroegel, M. Pott, H. Matthys: Immunocytochemical Characterization of Malignant mesothelioma and carcinoma Metastatic to the Pleura: IOB3-A New Tumor Marker. Lung, 1995; 173:79-87.
37. Sheibani Khalil, Esteban Jose M., Bailey Anne, Battifora Hector, Weiss Lawrence M.: Immunopathologic and Molecular Studies as a Aid to the Diagnosis of Malignant Mesothelioma. Human Pathology. 1992; 23(2): 107-116.
38. Khoury Nabiha, Raju Usha, Crissman John D., Zarbo Richard J., Greenawald Kenneth A.: A comparative Immunohistochemical Study of Peritoneal and Ovarian Serous tumors, and Mesotheliomas. Hum Pathol, 1990; 21: 811-819.
39. Chang Kai., pai Lee H., Pass Harvey, Pogrebniak Helen W., Tsao Mingn-Sound, Pastan Ira, Willingham Mark C.: Monoclonal Antibody K1 Reacts With Epithelial Mesothelioma but not With lung Adenocarcinoma. Am J Surg Pathol, 1992; 16(3): 259-268.
40. Ghosh Anna K., Gatter K.C., Dunnill M.S., Mason D.Y.: Immunohistological Staining of reactive Mesothelium, Mesothelioma, and Lung Carcinoma With a Panel of monoclonal Antibodies. J Clin Pathol, 1987; 40: 19-25.
41. Hurlimann J: Desmin and Neural Marker Expression in Mesothelial Cells and Mesotheliomas. Hum Pathol, 1994; 25:753-757.
42. Szpak Cheryl A., Johsonton William W., Roggli Victor, Kolbeck Janet Lottich S. Chace, Volimer Robin, Thor Ann, Schlom Jeffrey: The Diagnostic Distinction Between Malignant Mesothelioma of the Pleura and Adenocarcinoma of the Lung as Defined by Monoclonal Antibody (B72.3). Am J Pathol, 1986; 122:252-260.
43. Colcher D., Hand P., Horan, Nuti M., Schlom J.: A spectrum of monoclonal antibodies reactive with human mammary tumor cells. Medical Scienses, 1981; 78(5):

3199-3203.
44. Lefebre M.P., Rodriguez F., Schlom J., Carney W.P., Rabin H., Wolfe H.J.: The application of a Monoklonal Antibody to the Differentiation of Benign and Malignant Mesothelial Proliferations from Adenocarcinomas. Laboratory Investigation. 1985; 52(1): 37-38.
45. Bedossian .M Carlos.: Asbestos - Related Diseases: a historical and mineralogic perspective. Seminars in Diagnostic Pathology; 1/992; 9:2: 91-96.
46. Grove A., Paulsen S.M. Gregersen M.: The Value of Immunohistochemistry of Pleural biopsy Specimens in the Differential Diagnosis between Malignant mesothelioma and Metastatic Carcinoma. Pract., 1994; 190: 1044-1055.
47. Aisner Jesph0 Current Approach to Malignant Mesothelioma of the Pleura. Chest, 1995;107: 332-34 .,
48. Holden Janet, Churg Andrew: Immunohistochemical Staining for Keratin and Carcinoembryonic Antingen in the Diagnosis of Malignant Mesothelioma. Am j Surg Pathol,
49. 1984; 8:277-279.
Gibbs Ar, Harach R., Wagner JC, Jasani B.: Comparison of Tumour Markers in Malignant Mesothelioma and Pulmonary Adenocarcinoma. Thorax, 1985; 40-9.
50. Ghosh Anna K., Gatter K.C., Dunnill M.S., Mason D.Y.: Immunohistological Staining of reactive Mesothelium, Mesothelioma, and Lung Carcinoma With a Panel of monoclonal Antibodies. J Clin pathol, 1987; 400 19-25.
51. Popper H., G. Wirnsberger, H. Hoefler, H. Denk: Immunohistochemical and Histochemical Markers of Primary lung Cancer, Lung Metastases, and Pleural Mesotheliomas, Cancer Detection and Prevention,1987; 10: 167-174.
52. Marshall RJ., Herbert A., Braye SG., Jones DB.,: Use of Antibodies to Carcinoembryonic Antigen and Human Milk Fat Glouble to Distinguish Carcinoma, Mesothelioma, and Reactive Mesothelium. J Clin Pathol, 1984; 37: 1215-1121.
53. Gaffey michael J., Mills Stacey E., Swanson Paul E., Zarbo Richard J., Shah Ajay r., Wick Mark R: Immunoreactivity for BER-EP4 in Adenocarcinomas, Adenomatoid tumors, and Malignant Mesotheliomas. Am J Surg Pathol, 1992; 16(6): 593-599.
54. Jasani Bharat, Edwards Richards E., Thomas Norman D., Gibbs Allen R.: The Use of Vimentin Antibodies in the Diagnosis of Malignant Mesothelioma. Virchows Arch (Pathol Anat), 1985; 406: 441-448.
55. Warnock Martha L., Stoloff Amy, Thor Ann: Differentiation of Adenocarcinoma of the lung from Mesothelioma: periodic acid-schiff, monoclonal antibodies B72.3, and Leu MI. Am J Pathol, 1988; 133: 30-38.
56. Latza U., G. Niedobitek, R. Schwarting, H. Nekarda, H. Stein : Ber-EP4 : new monoclonal antibody which distinguishes epithelia from mesothelia. J Clin Pathol 1990; 43: 213-219.
57. Sheibani Khalil, Shin Sung S., Kezirian Janice, Weiss Lawrence M.: Ber-EP4 Antibody as a discriminant in the Differential diagnosis of Malignant Mesothelioma Versus Adenocarcinoma. Am J Surg Pathol, 1991; 158 : 779-784.