

Plevra Biyopsilerinde; Reaktif Mezotel Hiperplazisi, Malign Mezotelyoma ve Adenokarsinom Metastazının Ayırıcı Tanısında İmmünohistokimya (CEA) ve Ag-NOR Metodunun Değeri

Dr. Şahande Elagöz*, Dr. Reyhan Eğilmez*, Dr. Handan Aker*

ÖZET

Plevra biyopsilerinde reaktif mezotel hiperplazisi (RMH) malign mezotelyoma (MM) ve metastatik adenokarsinomların (MA) ayırıcı tanısını yapmakta çoğu zaman güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bu amaçla Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi (CÜTF) Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 1992 - Haziran 1998 tarihleri arasında incelenen ve RMH, MM ve MA tanısı olan toplam 80 olgu önceki tanıları bilinmeksizin yeniden değerlendirildi ve ayırıcı tanıda CEA antikoruna ile Ag-NOR metodunun önemi araştırıldı. Sonuçta ayırıcı tanıda CEA antikoru tek başına yeterli olmadığı, fakat Ag-NOR metodunun ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler : Malign mezotelyoma, reaktif mezotel hiperplazisi, metastatik adenokarsinom, Ag-NOR, CEA

GİRİŞ

Başta plevra olmak üzere periton, perikard ve tunika vaginalis gibi seröz zarları döşeyen mezotel hücrelerinin tümörlerine mezotelyoma denir. Malign mezotelyomanın (MM) tanısı için sitolojik atipi, nekroz ve proliferasyon mezotel hücrelerinin derin dokuyu invazyonu gibi histolojik kriterler tanımlanmış olmasına rağmen plevra ve peritonu tutan metastatik adenokarsinomlarından (MA) MM'lerin ayırıcı tanısını yapmakta çoğu zaman büyük güçlüklerle karşılaşılır (1-3). Klinik ve radyolojik bulgular tanı koymakta yeterli olmadığında histokimya, immünohistokimya ve elektronmikroskopi gibi yardımcı metodlara ihtiyaç duyulur. MM tanısını desteklemek amacı ile kullanılan histokimyasal metodlar mezotelyal tümörler tarafından üretilen hyaluronik asitin gösterilmesi ve nötral müsinin bulunmaması esasına dayanır (1-9). Son zamanlarda prognozları ve tedavi protokolleri birbirinden tamamen farklı olan bu iki antitenin ayırıcı tanısında kullanılabilecek birçok immünohistokimyasal belirleyici tanımlanmıştır ki bunlar arasında en çok tercih edilenler keratin, vimentin, CEA, B.72.3, Leu-MI, HMFG-2, BerEP-4, 44-3.A6, MOC-31 ve sekretuar komponent'dir (1-5).

* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Sivas

SUMMARY

The value of CEA and AgNOR in the differential diagnosis of reactive mesothelial hyperplasia, malignant mesothelioma and metastatic adenocarcinoma in pleural biopsies.

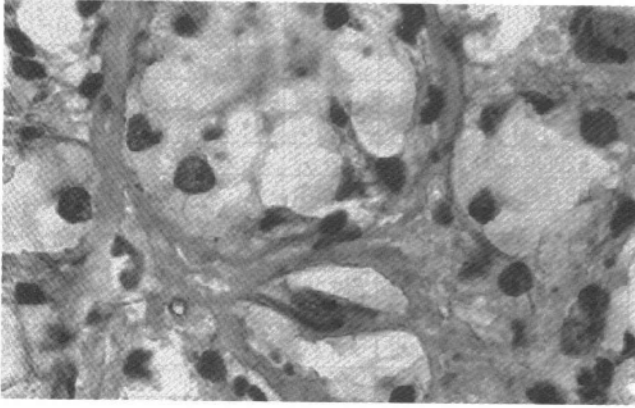
The diagnostic distinction between malignant pleural mesothelioma, reactive mesothelial proliferation and metastatic adenocarcinoma is often difficult in pleural biopsies. Eighty cases with diagnosis of malignant mesothelioma (54 cases), reactive mesothelial proliferation (18 cases), metastatic and peripheral adenocarcinoma of lung (8 cases) seen at the Department of Pathology, Medical School of Cumhuriyet University between January 1992 June 1998 were respectively, reviewed. CEA and Ag-NOR were used to differential diagnosis; but Ag-NOR method can be used as an economic, easily applicable supplementary method in pleural biopsies.

Key words: Malignant mesothelioma, reactive mesothelial proliferation, adenocarcinoma, Ag-NOR, CEA

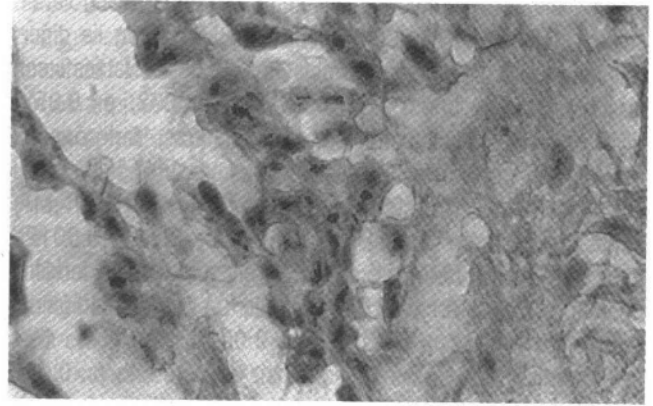
Ancak bunlardan hiçbirisi tek başına MM yada MA için spesifik olmadığından ikili ve üçlü kombinasyonların daha anlamlı sonuçlar vereceğine inanılmaktadır (1,4,8,10,11).

İnterfazdaki NOR'ların dağılımının ölçülmesi ve gösterilmesi ile nükleustaki kanser hücrelerine ait morfolojik anormalliklerin tespit edilebileceği düşüncesinden yola çıkılarak 1980'li yıllardan itibaren tümör patolojisinde Ag-NOR metodu kullanılmaya başlanmıştır. rRNA sentezine kaynaklık eden rDNA segmentleriyle birlikte bulunan, nonhiston yapısındaki nükleolar asidik fosfoproteinlerin karboksil gruplarını gümüş ile boyanması esasına dayanan, hücrenin metabolik ve proliferatif aktivitesi hakkında fikir sahibi olunmasını sağlayan bu metodun benign ve malign plevral lezyonları ayırt edebileceği birçok araştırmacı tarafından ileri sürülmüştür (5,12-14).

Bu çalışma MM olgularına yöremizde sık rastlanması, ayırıcı tanısında güçlükler yaşanması ve yardımcı metodlara



Resim 1 : İri, uniform çaplı ve az sayıda Ag-NOR benekcikleri içeren reaktif mezotel hücreleri (Ag-NOR, x875).



Resim 2: MMM olgusunda atipik mezotel hücrelerinin nükleuslarında difüz olarak dağılmış kısmen uniform çaplı 4-5 adet Ag-NOR benekciği (Ag-NOR, x875).

İhtiyaç duyulması nedeniyle planlandı ve bu amaçla çalışmaya dahil edilen olgulara yardımcı metodlardan olan Ag-NOR metodu ve CEA antikoru uygulandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 1992- Haziran 1998 tarihleri arasında CÜTF Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen ve RMH, MM, MA ve primer periferik akciğer adeno kanseri tanısı alan 80 olgu önceki tanıları bilinmeksizin yeniden değerlendirildi. Buna göre MM olguları morfolojik özelliklerine göre büyük çoğunluğu kollajenize fibröz stroma içerisinde sıkışmış ve köşeli görünümde hiperkromatik nükleuslu, az bir kısmı ise belirgin eozinofilik nükleollü, veziküle nükleuslu, geniş granüler asidofilik sitoplazmalı, bir kısmının ise sitoplazmasında keskin sınırlı vakuoller izlenen atipik epitel hücrelerin oluşturduğu yanklar, solid proliferasyonlar ve papiller yapılar ile karakterli tümörler epitelyal tip, hiperkromatik nükleuslu ve içi görünümü atipik hücrelerin oluşturduğu storiform yapı ile karakterli tümörler sarkomatöz tip, her iki gruba ait özelliklerin izlendiği grup ise mikst tip MM, büyük çoğunluğu fibrin kitlesi içerisinde yer alan ve herhangi bir organizasyon göstermeksizin bütün alanı kaplayan yuvarlak, normokromatik veya veziküle nükleuslu, berrak sitoplazmalı uniform görünüşlü mezotel hücrelerinin izlendiği olgular ise RMH olarak değerlendirildi. Her olgunun morfolojik özelliklerini en iyi yansıtan, hücreden zengin bir bloğu seçilerek 4 mikron'luk kesitler hazırlandı. Rutin deparafinizasyon işleminden sonra 35 olguya ait kesitlere CEA antikoru kullanılarak (Biogenex's Str. Avigen Super sensitive Universal Immunostaining Kit, San Ramon. CA 94583 USA) indirekt Biotin-Streptavidin Amplified (B-SA) sistemi ile boyandı ve sitoplazma içindeki kahverengi boyanmış granüller pozitif boyanma olarak kabul edildi (13); 32 olguya ise Crocker ve arkadaşlarının önerdiği Ag-NOR metodu uygulandı (12) ve boy-

anan preparatlar ışık mikroskopunda x1000 büyütme altında incelenerek her olguda tesadüfi olarak seçilmiş 100 hücre nükleusundaki Ag-NOR beneklerini sayı ve dağılım özellikleri saptandı. Gruplara ait ortalama Ag-NOR değerleri Mann Whitney-U ve Kruskal Wallis testleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

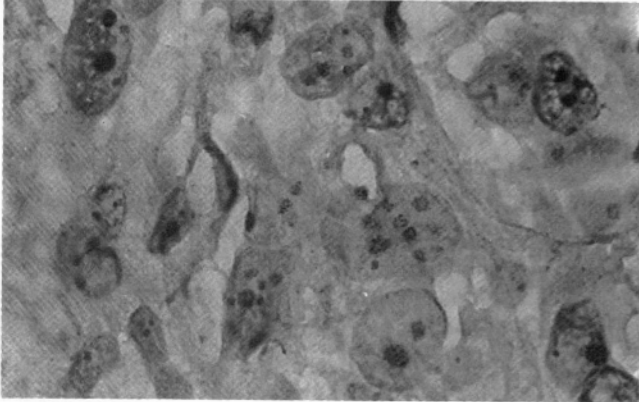
BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların yaşı, cinsi ve klinik bilgileri patoloji rapor kayıtlarından temin edildi. Çalışma kapsamına alınan 80 olgudan 26'sının yaşları kayıtlarda tespit edilemedi, kalan 54 olgunun yaş ortalaması ise RMH'li olgularda 51.47 ± 3.9 ; MM olgularında 55.16 ± 1.54 olup adenokarsinom olgularında ise 59.42 ± 2.16 idi.

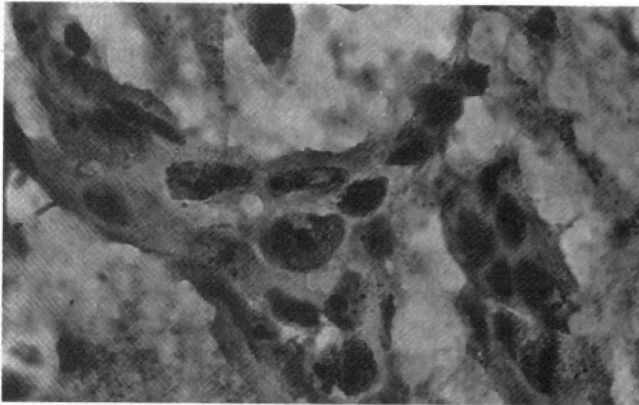
Olgulardan 54'ü (%67.5) erkek, 26'sı (%32.5) kadın idi. Olgulardan 14'ü (%19) sol, 15'i (%20) sağ, 3'ü (4) ise her iki hemitoraksta lokalize olup diğer olgularda lokalizasyon belirtilmemişti. Çalışmaya dahil edilen olguların 18'i (%22.5) RMH, 47'si (%58.7) EMM, 5'i (6.3) MMM, 2'si (2.5) SMM ve 8'i (10) ise adenokarsinom idi. Çalışmamızda 10'u RMH'si 17'si MM ve 8'i adenokarsinom olmak üzere toplam 35 olguya CEA antikoru uygulandı. Sonuçta adenokarsinom olgularının 4'ünde ve 1 MM olgusunda pozitif boyanma tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen 80 olgudan 60'ına Ag-NOR metodu uygulandı. Bunlardan 23'ü boyanın kalitesinin kötü olması nedeniyle, 5'i ise sayım için yeterli hücre içermemesi nedeniyle iptal edildi ve değerlendirmeye 32 olgu alındı. Bunlardan 7 RMH'li olgunun ortalama Ag-NOR değeri 8.11 ± 0.53 olarak bulundu ve bu olgularda Ag-NOR beneklerinin uniform çap ve şekilde dağıldığı görüldü (resim-1). MM olarak değerlendirilen 17 olgunun ortalama Ag-NOR değerleri 12.28 ± 0.78 olarak bulundu. Bunlardan 13'ü epitelyal, 3'ü mikst ve 1'i sarkomatöz tipte olup bunlara ait ortalama Ag-NOR değerleri ve standart hataları sırası ile 12.11 ± 0.70 ; 11.00 ± 2.42 ; 16.31 ± 0 idi. MM ile

RMH'lerine ait ortalama Ag-NOR değerleri arasındaki ilişki Mann-Whitney-U testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0003$; $p<0.05$). RMH grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulundu (KW=19.81: $p=0.0002$; $p<0.05$). RMH ile EMM karşılaştırıldığında gruplar arası fark önemli ($p=0.0017$; $p<0.05$), RMH ile MMM karşılaştırıldığında farklılık önemsiz ($p=0.0527$; $p>0.05$), RMH ile MA karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ($p=0.0012$; $p>0.05$). Ayrıca EMM ile MMM karşılaştırıldığında farklılık önemsiz ($p=0.4593$; $p>0.05$), EMM ile MA karşılaştırıldığında farklılık önemli ($p=0.0018$; $p>0.05$), MMM ile MA karşılaştırıldığında ise farklılık önemsiz ($p=0.0662$; $p>0.05$) bulundu. SMM tek olgu olması nedeniyle istatistiksel olarak karşılaştırılamadı, ancak üç tip arasında en yüksek Ag-NOR değerinin sarkomatöz tipe (resim-2), en düşük Ag-NOR değerinin ise mikst tipe (resim-3) ait olduğu görüldü. Adenokarsinom olgularının ortalama Ag-NOR değerleri 17.52 ± 0.01 olarak bulundu. Bu gruba ait Ag-NOR değerlerinden bazılarının diğer gruplardaki değerler ile karşılaştırılması dikkati çekmekle birlikte olguların en yüksek Ag-NOR değerle-



Resim 3 : SMM olgusunda iri atipik mezotel hücrelerinde küçük çaplı ve çok sayıda intranükleoler Ag-NOR benekcikleri (Ag-NOR,x875).



Resim 4 : MA olgusunda birden fazla nükleol içinde heterojen çap ve şekildeki Ag-NOR beneklerinin dağılımı (Ag-NOR,x875)

Protokol No	RMH n=7	EMM n=13	SMM n=1	MMM n=3	MA n=8
1996/93	7.9				
2002/94	10.79				
4290/94	8.5				
5206/94	8				
3815/95	6.07				
4087/95	7.64				
19/96	7.87				
711/92		13.38			
1735/92		10.75			
3627/93		8.4			
2090/94		11.37			
2190/94		17.56			
3458/94		11			
3537/94		10.47			
788/95		10.55			
1855/96		15.77			
2504/95		11.83			
3242/95		14.69			
204/96		10.41			
2174/96		11.31			
2179/94			16.31		
3380/92				8.65	
7/93				15.84	
704/93				8.52	
1613/94					13.97
2575/94					20.23
4472/95					14.12
4989/96					15.18
623/98					20.14
633/98					18.10
1449/98					21.18
2690/98					1724

Ort±St Hata .8.11±0.53... 12.11±0.70. 16.31±0 11.00±2.42
17.52±0.01 .p<0.05

rine sahip olduğu, birden fazla nükleol ve çok sayıda heterojen çap ve şekilde Ag-NOR benekleri içerdikleri dikkat çekti (resim-4). Olgulara ait AgNOR değerleri ve grup ortalama değerleri tablo-1 de gösterildi.

TARTIŞMA

Plevranın en sık tümörü farklı primer odaklardan köken alan metastatik tümörlerdir. Nadir görülen ve primer tümörü olarak kabul edilen mezotelyomalar, lokalize yada diffüz olabilirler. Lokalize tümörler sıklıkla benign, diffüz tümörler ise malign olmaya eğilimlidirler (1-5,10).

Geçmiş yıllarda MM'lı olgular akciğer kanseri gibi rapor edildikleri için bu olgulara ait gerçek insidansı ve ölüm oranını tespit etmek güçtür, ancak ABD'lerinde yılda 3000 yeni olgu bildirilmektedir. MM'nın insidansı II. Dünya Savaşı'nı takiben endüsterilemiş ülkelerde asbestin kullanımına paralel olarak

hızla artmakta olup ortalama görülme yaşı 50-70 tir (1,5-7,10). Çalışmamızda olgularımızın en genci 34 en yaşlısı 74 yaşında olup yaş ortalaması RMH'li olgularda 51.47 ± 3.9 ; MM olgularında 55.16 ± 1.54 olup adenokarsinom olgularında ise 59.42 ± 2.16 olarak bulundu. Asbeste mesleki maruz kalmak erkeklerde daha fazla olduğundan MM kadınlara oranla erkeklerde daha sık görülür (1,5,7). Çalışmamızda da MM'li olguların 54'ü (%67.5) erkek, 26'sı (%32.5) kadın idi.

MM'nin klasik makroskopik görünümü, diffüz olarak kalınlaşmış plevrada iyi sınırlı gri beyaz nodüllerle karakterizedir (1-3,5,9). Histolojik olarak ise bazı araştırmacılara göre üç grupta (1,5,10), bazı araştırmacılara göre ise dört grupta (2,9) incelenirler. Son zamanlarda klasik mezotelyomanın iki varyantı tanımlanmıştır ki, bunlar çok katlı yassı epitel diferansiasyonu gösteren ile küçük hücreli varyantından ibarettir (1,5). Mezotelyal tümörler temel olarak üç ana grupta toplanırlar. Bunlar epitelyal (%64), mikst (%27) ve sarkomatöz (%9) tiptir. Epitelyal, tübüler, tübülopapiller ve mikzoid paternler daha çok epitelyal tipte görülür ve epitelyal mezotelyomaların %90'nı tübülopapiller patern gösterir. Fakat bu paternlerin prognostik önemi yoktur. Sarkomatöz tip olarak sınıflandırılan olguların bazıları yoğun fibröz stromadan oluştuklarında desmoplastik tip olarak isimlendirilirler (2,5,9). Sarkomatöz yada desmoplastik tip, epitelyal paternlerden birisiyle birlikte aynı tümör içinde saptanırsa "Miks tip" MM grubuna alınır (1,2,5,9,15-17). Klasik epitelyal mezotelyoma ile solid diferansiasyon gösteren andiferansiye epitelyal mezotelyomanın MA ve malign melanom ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Sarkomatöz mezotelyoma fibroma benzer şekilde iğsi hücrelerden oluşur ve hücreler epitelyal tipe nazaran daha pleomorfiktir, daha çok mitoz ve nekroz içerir. Stroma çoğunlukla desmoplastik olmakla birlikte, storiform, horl, ringa balığı görünümünde olabilir. Nükleer pleomorfizm, sık mitoz, dev hücrelerin varlığı sarkomatoid tip mezotelyomanın plevrayı tutan yüksek grade'li sarkomlardan, hemanjioperisitomdan, periferik sinir kılıfı tümörlerinden ve malign fibröz histiositomdan ayırıcı tanısında güçlükler oluşur.

Çalışmamızda MM'lar üç ana grupta toplandı ve bunlardan 47'si (%58.7) epitelyal, 5'i (%9) mikst, 2'si (%4) sarkomatöz tip olarak değerlendirildi. Prognostik önemi olmadığından gruplara ait paternler ayırt edilmedi, ancak olguların büyük çoğunluğunun yer yer kollejenize fibröz stroma içerisinde papiller yapılar oluşturan, geniş alanlarda ise yarıkları döşeyen, bazılarında keskin sınırlı vakuollerin izlendiği bol asidofilik sitoplazmalı uniform görümlü epitelyal hücrelerden meydana geldiği dikkati çekti.

MM'nin tanısındaki güçlükler birkaç grupta tanımlanabilir. Bunlardan birisi, mezodermal kökenli, epitelyal fenotipli mezotelyal hücrelerden köken alan bu tümörlerin iki farklı şekilde (epitelyal ve sarkomatöz) görülebilmesi ve birçok varyasyonlarının bulunmasıdır. Tanıda diğer bir problem benign mezotelyal proliferasyonlardan malign olayın ayırıcı tanısında

yaşanır. Bu durumda önemli olan kriter sitolojik atipiden ziyade nekrozun varlığı ve derin dokuya invazyondur (1,2,6). Histogenezi tamamen farklı olan MA ile MM'ların ayırıcı tanısında histokimyasal boyaların önemi yıllardır bilinmektedir. Birçok araştırmacı histokimyasal metodların yardımcı olduğu, ancak sensitivitesini düşük olması nedeniyle kesin patolojik tanı için yeni metodlara ihtiyaç duyulduğunu düşünmektedir (1,2,4-6,8,17-20). Bu düşünceden yola çıkarak 1970'li yıllardan itibaren dokuda ki antijenleri göstermek amacıyla spesifik antikorlar aranmış ve ilk kez Wang ve arkadaşları CEA için akciğer adenokarsinomlarının pozitif boyanma eğilimlerinin çok fazla olduğunu iddia etmişlerdir (21). Son zamanlarda yapılan araştırmalarda CEA'nın 200kD ağırlığında heterojen bir gliko protein olduğu ve aminoasit karbonhidrat dizilimindeki farklılıkların farklı sonuçlar doğurabileceği, dolayısıyla primer odağı farklı bütün adenokarsinomlarda pozitif boyanma olmamasının doğal bir sonuç olduğu ileri sürülmektedir (4). Çalışmamızda da 8 adenokarsinom olgusundan sadece 4'ünde pozitif boyanma olmasının temel nedeninin primer odağın farklılığından kaynaklandığı düşünülmüştür. Bir grup araştırmacı ise boyanmada ki farklılığın boyanma metodu ve antiserumların sensitivitesinden kaynaklanabileceğini iddia etmektedir (14,19). Günümüzde mezotelyoma veya adenokarsinoma spesifik antijenlerin bulunmaması ve antikorların sensitivitesindeki farklılıklardan dolayı ikili yada üçlü kombinasyonların daha faydalı olacağı düşüncesi kabul görmektedir (1,2,4,8,10). İmmün histokimyasal belirleyicilerden olan keratin mezotelyomalarda hemen her zaman vimentin ise sıklıkla pozitif iken; CEA, Leu-M1(CD-15), B72.3, HMFG-2 ve sekretuar komponent ile her zaman negatiftir. Pulmoner adenokarsinomlar ise keratin için pozitif olabilirler ancak EMA, CEA, Leu-M1, B72.3, HMFG-2 ile daha kuvvetli pozitiflik gösterirler (1,8,10,19,21,22).

Çalışmamızda adenokarsinomlu 8 olgudan 4'ü CEA antikoruna pozitif boyanırken, 1 SMM olgusunda pozitif boyanması bu belirleyicilerin sensitivitesinin düşük olduğunu düşündürmekle birlikte, olgu sayımızın yetersiz oluşu nedeniyle kesin bir sonuca varlamamıştır. Çalışmamızda birden fazla immünohistokimyasal belirleyici kullanma imkanımız olmadığından, aynı olgularda ki bulgularımızı desteklemek amacıyla günümüzde proliferatif belirleyicilerden olan Ag-NOR metodunda uygulandı.

Başta meme, lenfoid doku, deri ve mezotelyumda ki benign ve malign tümörleri ayırt etmekte patoloji alanında 1980'li yıllardan beri kullanılan Ag-NOR metodu, rRNA için kodlanmış 13,14,15,21,22 numaralı kromozomların kısa segmentlerinde bulunan asidik proteinlerin gümüşle gösterilmesi esasına dayanır. Gümüşle boyanan bu asidik proteinlerin nükleustaki sayısının artması aktif proliferasyonlu hücreleri, ploidiyi ve transkripsiyonel aktiviteyi yansıtabilir. Malign tümörlerde AgNOR beneklerinin sayısı fazla olduğu gibi, beneklerin çapı ve dağılım özellikleri de farklı bulunmuştur (12-14). Soosay ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, malign tümörlerde AgNOR sayısını

çok yüksek bulmuşlar, ancak bu metodun fiksasyon süresi ve fiksatifin cinsi gibi değişkenlerden etkilenmesi ve bu değişkenlerin ufak biyopsi materyallerinde kontrollerinin güç olması nedeniyle kesin olarak ayırt edici bir test olmadığını ileri sürmüşlerdir (14). Buna karşın bir grup araştırmacı ise benign olaylarda ve malign tümörlerde AgNOR sayısı açısından büyük farklılıklar olduğunu, benign olaylarda daha uniform çaplı ve az sayıda benek görüldüğü halde malign olaylarda heterojen görünümlü çok sayıda benek görüldüğünü ve ayırıcı tanıda bunun yardımcı olacağını iddia etmişlerdir (5,12,13). Çalışmamızda da RMH'li olgularda AgNOR beneklerinin daha uniform görünümlü ve az sayıda oldukları, malign tümörlerde özel-

likle adenokarsinomlarda daha heterojen gruplar oluşturduğu ve daha fazla sayıda oldukları dikkatimizi çekmiştir. Gruplara ait Ag-NOR değerlerinde çakışmalar olmasına rağmen gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Tedavi protokolleri ve prognozları tamamen farklı olan bu üç grubun ayırıcı tanısının yapılmasında immünohistokimyasal belirleyici olarak tek başına CEA'nın kullanılmasının yeterli olmayacağı, buna karşı AgNOR metodunun ise yeterli sayıda hücre içeren plevra biyopsilerinde hücre tiplendirilmesi ve malignitenin belirlenmesi aşamasında ekonomik ve rutinde kolaylıkla uygulanabilir bir metod olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology: Respiratory tract. 8 th ed. St Louis. The C. V. Mosby Company. 1995; 338-437.
2. WT Elliott Mc Caughey and Virginia M. Valley: The Plevra and pericardium. In Silverberg SG ed. Principles and practice of surgical pathology. New York: Churchill Livingstone, 1990; 977-991.
3. Editorial. Immunopathology of malignant mesothelioma. Hum. Path. ol 1994; 25: 219-220.
4. Ordonez NG. The Immunohistochemical diagnosis of mesothelioma. The. Am. Jour. of Surg Pathol 1989; 13: 276-291.
5. Bedrossian CWM. Malign mesothelioma and other pleural tumors. In: Pathology Pulmoner Disease. Maria J. Saldana ed. J.B. Lippincot Company, Philelpia. 1994; 657-669.
6. Kwee WS, Veldheuzen RW, Golding RP. Histologic distinction between malignant mesothelioma, benign pleural lesion and carcinoma metastasis. Virchows Arch (Pathol Anat) 1982; 397: 287-299.
7. Aisner J. Current Approach to malignant mesothelioma of the pleura. Chest 1995; 107. 332-344.
8. Battifora H, Kapinski M. Distinction of mesothelioma from adenocarcinoma. Cancer 1985; 55: 1679-1689.
9. Benjamin JC, Ritchie AC. Histological staining for the diagnosis of mesothelioma. Focus 1982; 48: 905-908.
10. Wick MR, Looy T, Mills SE. Malignant epitheloid pleural mesothelioma versus peripheral pulmonary adenocarcinoma. Hum Pathol. 1990; 21: 759-766.
11. Brown RW, Clark GM, Tandon AK. Multipl marker immonhistochemical phenotypes distinguishing malignant pleural mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma. Hum Pathol 1993; 24: 347-354.
12. Deremien M, Nardi F, Farabegoli F. Distribution of silver stained interphase nucleolar organizer regions as a paramater to distinguish neoplastic from nonneoplastic reactive cells in human effusions. Acta Cytologica 1989; 33: 491-498.
13. Gayres J, Crocker J, Skilbeck N. Differentiation of malignant from normal and reactive mesothelial cells by the argyrophil technique for nucleolar organizer region associated proteins. Thorax 1988; 43: 366-370.
14. Soosay GN, Griffiths M, Papadaki L. The differential diagnosis of epithelial type mesothelioma from adenocarcinoma and reactive mesothelial proliferation. Journal of Pathol. 1991; 163: 299-305.
15. Sayrak H. Mezotelyal tümör tanısı almış 126 olgunun retrospektif, sitolojik, histopatolojik ve klinik analizi. (Yayımlanmamış uzmanlık tezi). İstanbul: T.C. Sosyal Sigortalar Kurumu Göztepe Hastanesi, 1991.
16. Akpınar O, Kılınç O, Akkoçlu A. Ege bölgesinde malign mesotelyoma. Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1996; 1: 5-8.
17. Adams Vİ, Unni KK. diffuse malignant mesothelioma of pleura: Diagnostic criteria based on an autopsy study. Am. J. Clin. Pathol 1984; 82: 15-23.
18. Bolen jW, Hammer SP, Mc Nutt MA. Reactive and neoplastic serosal tissue. The Am J of Surg. Pathol 1986; 10: 34-37.
19. Corsan JM, Pinkus GS. Mesothelioma: Profile of keratin proteins and CEA. A. J. Pathol. 1982; 108: 80-87.
20. Otis CN, Carter D, Cole S. Immunohistochemical evaluation of pleural mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 1987; 11: 445-456.
21. Holden J, Clung A. Immunohistochemical staining for keratin and CEA in the diagnosis of malignant mesothelioma. Am. J. Surg. Pathol. 1984; 8: 277-279.
22. Writh PR, Legier J, Wright GL. Immunohistochemical evaluation of seven monoclonal antibodies for differentiation of pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma. Cancer 1991; 67: 665-662.