

# AKCİĞER SKLEROZAN HEMANJİYOMLARININ KLİNİKOPATOLOJİK VE İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ\*

Dr. Yasemin ÖZLÜK\*\*, Dr. Mine G. GÜLLÜOĞLU\*\*, Dr. Alper TOKER\*\*\*, Dr. Göksel KALAYCI\*\*\*,  
Dr. Dilek YILMAZBAYHAN\*\*

**ÖZET:** Bu çalışmada akciğer sklerozan hemanjiyomlarının (ASH) immünhistokimyasal ve klinikopatolojik özelliklerini araştırmak amacı ile beş olgu gözden geçirildi. Olguların üçünde immünhistokimyasal yöntem kullanılarak TTF-1, sürfaktan protein B, NSE, kromogranin A, sinaptofizin, CD31, CD34, östrojen ve progesteron reseptörü, sitokeratin 7, EMA ve p53 ekspresyonları ve Ki-67 proliferasyon indeksi araştırıldı. EMA ile ASH'yi oluşturan her iki hücre tipinde saptanan pozitifite tümörün epitelyal orijini olduğu görüşünü, TTF-1 (her iki hücre tipinde), sitokeratin 7 (yüzeyel hücrelerde) ve sürfaktan protein B (yüzeyel hücrelerde) pozitifliği ise pnömositik diferansiyasyon varlığını destekler nitelikte bulundu. Her iki hücre tipinde saptanan fokal de olsa progesteron reseptör pozitifliğinin bu tümörün kadınlarda daha sık görülmesi ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Ki-67 proliferasyon indeksi ve p53 ekspresyonu araştırma sonuçlarımızı göre malignite yönünde bulgu saptanmadı. Bu çalışma kapsamında immünhistokimyasal inceleme sonuçlarımız literatür verileri eşliğinde karşılaştırmalı olarak tartışıldı.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Akciğer, sklerozan hemanjiyom, immünhistokimya

**SUMMARY:** SCLEROSING HEMANGIOMA OF THE LUNG: CLINICOPATHOLOGIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES. The aim of this study was to demonstrate the immunohistochemical profile of sclerosing hemangioma of the lung (SHL) as well as to analyse its clinicopathological features. Immunohistochemical analysis could be performed in 3 cases for antibodies against TTF-1, surfactant protein-B, NSE, chromogranin A, synaptophysin, CD31, CD34, estrogen and progesteron receptors, cytokeratin 7, EMA, p53 and Ki-67. Positive immunoreactivity for EMA in both cells of SHL supports the epithelial origin of this tumor. Also, immunopositivity for TTF-1 (in both cells), cytokeratin 7 (in surface cells) and surfactant protein B (in surface cells) leads to pneumocytic differentiation of tumor cells. Positivity for progesterone receptor antibody, although it was detected to be focal, may be associated with the female predominancy of SHL. No evidence of a malignant phenotype was found by Ki-67 and p53, similar with literature. The results of our study were discussed and compared with literature.

**KEY WORDS:** Lung, sclerosing hemangioma, immunohistochemistry

## GİRİŞ

Akciğer sklerozan hemanjiyomları (ASH) ilk kez Liebow ve Hubbell tarafından 1956 yılında tanımlanmıştır (1). Orta yaşlı kadınlarda daha sık görülen ve soliter pulmoner nodül şeklinde ortaya çıkan benign nitelikli nadir bir tümördür (2). Histolojik olarak, küboidal nitelikli hücreler ile döşeli papiller ve tubuler yapılar ve bunlar arasında yuvarlak stromal hücrelerden oluşur. ASH; papiller, solid, hemorajik ve sklerotik olmak üzere dört farklı histolojik patern içerebilir (2). Hücre kökeninin mezotelial, endotelial, epitelyal, nöroendokrin veya mezenkimal olduğu yönünde farklı fikirler öne sürülmüştür (1, 3-8). Çeşitli çalışmaların sonunda, son yıllarda primitif respiratuvar köken üzerinde daha çok durulmaktadır (9,10). Hücre kökenine yönelik tüm bu tartışmaların yanısıra, ASH'ler soliter pulmoner nodüllerin preoperatif ve peroperatif ayırıcı tanısında akıldan tutulması gereken bir lezyon olmaları bakımından da önem taşımaktadırlar.

Bu çalışmada, ASH'lerin klinikopatolojik ve immünhistokimyasal özelliklerini literatürdeki veriler eşliğinde değerlendirildik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Arşivimizde 1988-2004 yılları arasında ASH tanılı 5 olgu kaydı saptadık. Tüm olgular rutin kontroller sırasında veya başka bir nedenle çekilen akciğer direkt grafilerinde tesadüfen saptanan, iyi sınırlı soliter nodül ile kliniğe başvurmışlardı. Olgulara ait Hematoksilen-Eozin (HE) boyalı preparatlar tekrar gözden geçirilerek histolojik paternler kaydedildi. Makroskopik inceleme sonuçlarına arşiv raporlarından ulaşıldı. İmmünhistokimyasal inceleme için uygun parafin bloğa ancak 3 olguda ulaşılabilirdi. İmmünhistokimyasal inceleme (Tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF-1), sürfaktan protein B, sitokeratin 7, EMA, NSE, kromogranin A, sinaptofizin, CD31, CD34, östrojen ve progesteron reseptörü (ÖR, PR), p53, Ki-67) standart avidin-biotin-peroksidaz kompleks tekniği kullanılarak uygulandı (Tablo 1). TTF-1, ÖR ve PR için nükleer immünreaktivite, EMA için membranöz immünreaktivite, kullanılan diğer antikorlar için ise sitoplazmik immünreaktivite varlığı arandı. Her iki hücre tipinde görülen pozitif immünreaktivite yaygınlığına göre değerlendirildi ( $\geq 10\%$ , pozitif;  $< 10\%$ , negatif). Hastalara ait klinik verilere hasta dosyalarından ve ameliyat raporlarından ulaşıldı.

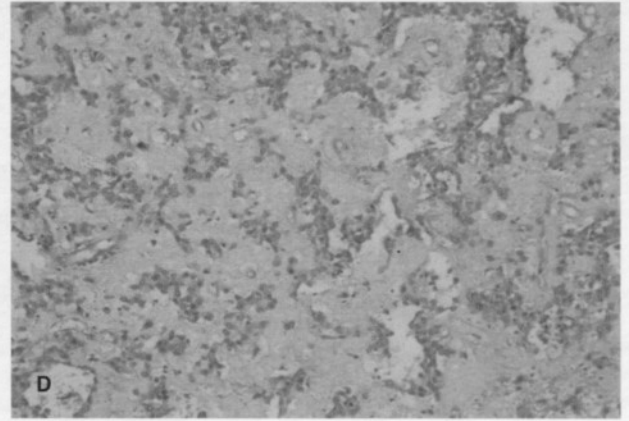
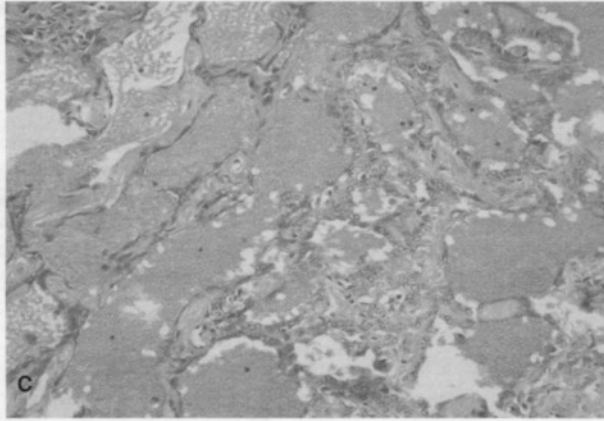
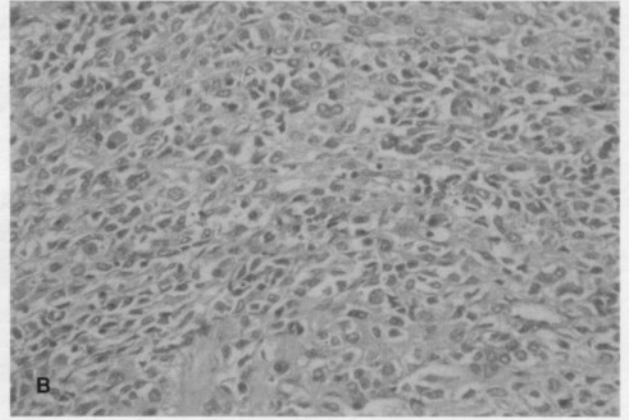
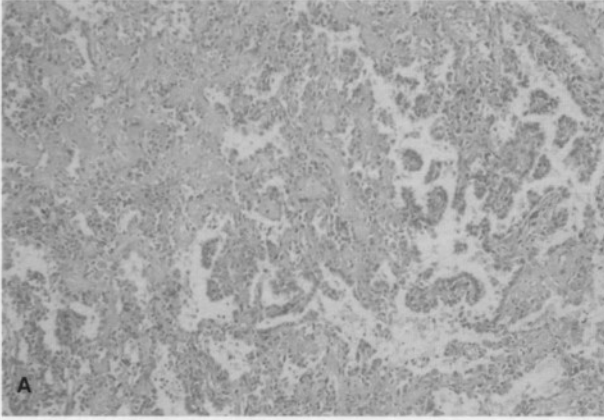
## BULGULAR

Hastaların tümü kadın olup yaşları 36 ile 65 arasında değişmekte idi (ortalama 54,5). Bütün tümörler, lobektomi piyesindeki hariç, periferik akciğer parenkimi içerisinde,

\* Bu çalışma XX. Avrupa Patoloji Kongresi'nde (Paris, 3-8 Eylül 2005) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

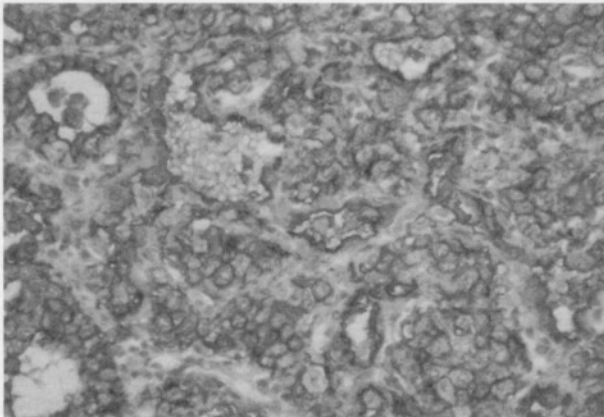
\*\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı



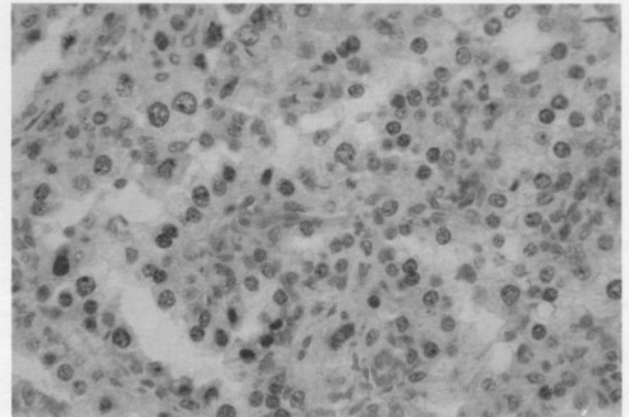
**Resim 1:** Akciğer sklerozan hemanjiyomlarında görülen dört histolojik patern (A-papiller, HE x40; B- solid, HE x200; C- hemorajik, HE x100; D- sklerotik, HE x100)

iyi sınırlı ve solid kitle şeklinde izlendi. Ortalama tümör çapı 3,7 cm olarak belirlendi (2-7 cm). Olguların hiçbirinde multifokalite veya bilateralite saptanmadı. Tümörlerin hepsi histolojik olarak ASH'ler için tanımlanmış 4 farklı paterni de içermekteydi (Resim 1). Her vakada bu paternlerin kombinasyonlarının farklı olduğu görüldü. Tümörlerin hiçbirinde tek patern görülmedi. En sık izlenen paternin papiller patern olduğu dikkati çekti. Papillalar arasın-

daki boşluklarda hemoraji, histiyositler ve/veya deskuame tip II pnömositler görüldü. Ki-67 proliferasyon indeksleri ortalama %1,76 (%1,40-2,20) oranında belirlenmiş olup, olguların hiçbirinde p53 ile pozitif immünreaksiyon saptanmadı. Tümörlerin hepsinde yüzeyel ve stromal hücrelerde kuvvetli diffüz membranöz EMA immünreaktivitesi saptandı (Resim 2). TTF-1, olgular arasında boyanma yoğunluğu açısından farklılık gösterse de, her iki tip



**Resim 2:** Yüzeyel ve stromal hücrelerde kuvvetli diffüz membranöz EMA immünreaktivitesi (anti-EMA x200).



**Resim 3:** Yüzeyel ve stromal hücrelerde nükleer TTF-1 immünreaktivitesi (anti-TTF-1 x200)

(The Turkish Journal of Pathology)

TABLO 1: İMMÜNHİSTOKİMYASAL İNCELEMEDE KULLANILAN ANTİKORLAR

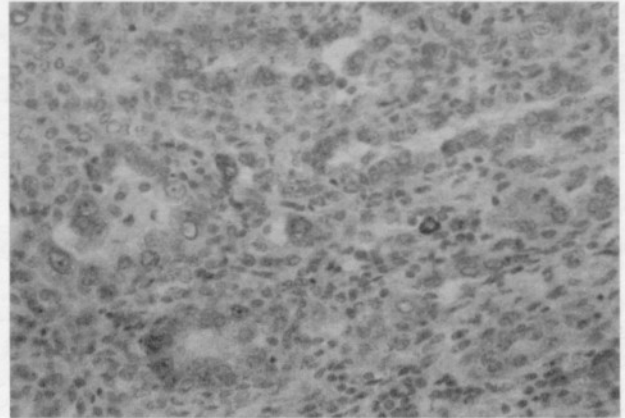
Antikor	Kaynak	Klon	Dilüsyon	İnkübasyon
TTF-1	Novocastra, New Castle, UK	SPT24	1/100	1 saat
Sümfaktan protein B	NeoMarkers, CA, USA	SPB01	1/100	1 saat
SK7	NeoMarkers, CA, USA	OV-TL 12/30	1/200	1 saat
EMA	NeoMarkers, CA, USA	GP 1.4	1/1000	1 saat
NSE	NeoMarkers, CA, USA	E27	1/400	1 saat
Kromogranin A	NeoMarkers, CA, USA	LK2H10+PHE5	1/200	1 saat
Sinaptofizin	NeoMarkers, CA, USA	Polyclonal	1/100	1 saat
CD31	NeoMarkers, CA, USA	JC/70A	1/50	1 saat
CD34	NeoMarkers, CA, USA	QBEnd/10	1/50	1 saat
ÖR	NeoMarkers, CA, USA	SP1	1/100	2 saat
PR	NeoMarkers, CA, USA	SP2	1/200	2 saat
p53	NeoMarkers, CA, USA	DO-7+BP53-12	1/100	1 saat
Ki67	NeoMarkers, CA, USA	SP6	1/200	1 saat

TTF-1: tiroid transkripsiyon faktör-1, SK7: sitokeratin 7, EMA: epitelyal membran antijen, NSE: nöron spesifik enolaz, ÖR: östrojen reseptörü, PR: progesteron reseptörü

hücrede de pozitif bulundu (Resim 3). Sümfaktan protein B antikoruna ile stromal hücrelerde immünreaksiyon saptanmazken, yüzeyel hücrelerde %100'e yakın oranda pozitif immünreaktivite belirlendi (Resim 4). Sitokeratin 7, sümfaktan protein B antikoruna ile benzer şekilde, sadece yüzeyel hücrelerde %100'e yakın oranda pozitif bulundu (Resim 5). Stromal hücrelerde sitokeratin 7 ekspresyonu görülmedi. Nöroendokrin hücre belirleyicilerinden kromogranin A ve sinaptofizin ile immünreaksiyon saptanmadı. Ancak, NSE ile hem yüzeyel hem de stromal hücrelerde birbirine benzer oranlarda (yaklaşık %50) pozitif immünreaktivite görüldü. Progesteron reseptörü ile yüzeyel hücrelerde yer yer daha belirgin olmak üzere her iki hücre tipinde de %10-20 oranında pozitivite saptandı (Resim 6). Östrojen reseptörü ile tümörlerin hiçbirinde pozitif reaksiyon izlenmedi.

Olgulara ait klinikopatolojik bulgular Tablo 2'de, immünhistokimyasal bulgular ise Tablo 3'de özetlenmiştir.

Ortalama 84 ay (maksimum 108 ay, minimum 12 ay) izlem süresi boyunca hiçbir hastada metastaz ve nüks saptanmadı.

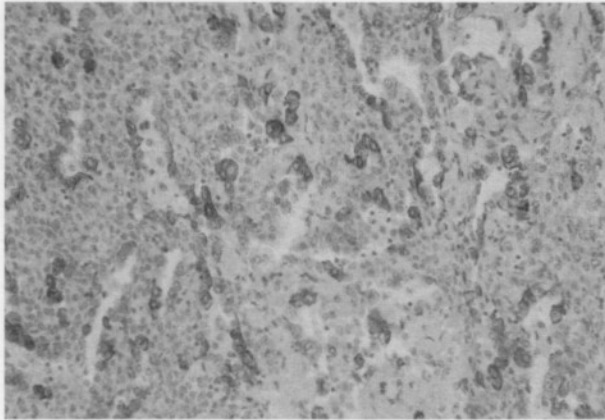


Resim 4: Yüzeyel hücrelerde sümfaktan protein B ile pozitif immünreaksiyon (anti-sümfaktan protein B x200)

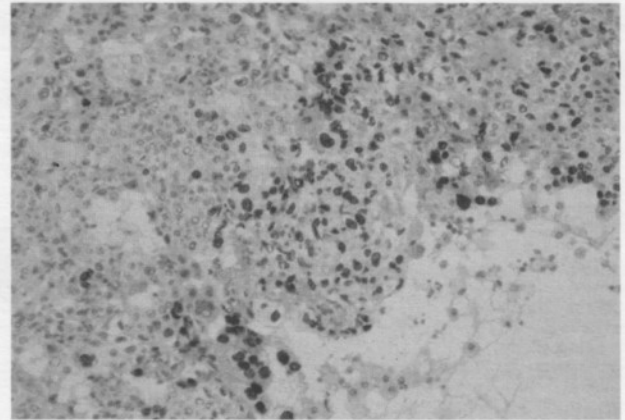
TABLO 2: OLGULARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

	Yaş	Cinsiyet	Operasyon	Lokalizasyon	Tümör boyutu (mm)	Histolojik patern
Olgu 1	54	K	eksizyon	sol üst lob	20x15x15	P/S/H
Olgu 2	60	K	eksizyon	sol üst lob	45x44x40	S/H/Sk
Olgu 3	57	K	lobektomi	sağ orta lob	50x40x30	P/S
Olgu 4	36	K	eksizyon	sağ üst lob	25x20x15	P/S/Sk
Olgu 5	65	K	pnömonektomi	sağ orta lob	45x40x40	P/S/H

P: papiller, S: solid, H: hemorajik, Sk: sklerotik



Resim 5: Yüzeyel hücrelerde kuvvetli sitoplazmik sitokeratin 7 immünreaktivitesi (anti-sitokeratin 7 x100)



Resim 6: Yüzeyel ve stromal hücrelerde PR ile fokal kuvvetli pozitif nükleer immünreaksiyon (anti-PR x100)

TABLO 3: OLGULARIN İMMÜNHİSTOKİMYASAL İNCELEME SONUÇLARI

Antikor	Olgu 1		Olgu 2		Olgu 3	
	küboidal yüzeyel hücre (%)	yuvarlak stromal hücre (%)	küboidal yüzeyel hücre (%)	yuvarlak stromal hücre (%)	küboidal yüzeyel hücre (%)	yuvarlak stroma hücre (%)
TTF-1	(+) (75)	(+) (60)	(+) (90)	(+) (45)	(+) (40)	(+) (40)
Sümfaktan protein B	(+) (90)	(-)	(+) (100)	(-)	(+) (90)	(-)
SK7	(+) (95)	(-)	(+) (100)	(-)	(+) (90)	(-)
EMA	(+) (100)	(+) (100)	(+) (100)	(+) (100)	(+) (100)	(+) (100)
NSE	(+) (25)	(+) (40)	(+) (50)	(+) (50)	(+) (60)	(+) (50)
Kromogranin A	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Sinaptofizin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
CD31	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
CD34	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
ÖR	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
PR	(+) (20)	(+) (10)	(+) (25)	(+) (15)	(+) (20)	(+) (10)
p53	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Ki-67	%2,2		%1,68		%1,4	

## TARTIŞMA

Akciğer sklerozan hemanjiyomları benign tümörler olarak kabul edilmekle birlikte, bölgesel lenf nodlarına metastazları veya rekürrensleri bildirilmiştir (11, 12). Bir çalışmada, Ki-67 proliferasyon indeksi ve p53 durumu araştırılmış olup malignite lehine bir bulgu saptanmamıştır (13). Bizim Ki-67 ve p53 sonuçlarımız da bu bulguyu destekler niteliktedir. Olgularımızın hiçbirinde metastaz ve nüks görülmemekle birlikte olgu sayısının sınırlı olması nedeni ile daha ileri bir yorum yapmak mümkün değildir.

ASH'lerin hücre kökeni tartışmalıdır (1, 3-8, 10, 14, 15). Bu konuda yapılan çalışmaların çoğu bu tümörün epitelial olduğu ve tip II pnömosit ve/veya bronş epiteli kaynak-

lı olabileceği yönündedir (6-8, 9, 10, 16). Bizim çalışmamızda yüzeyel hücrelerde saptanan TTF-1, EMA, sümfaktan protein B, sitokeratin 7 pozitifliği ve stromal hücrelerdeki TTF-1 ve EMA pozitifliği literatürdeki bu görüş ile uyumlu bulunmuştur. EMA pozitifliği epitelial kökeni desteklemektedir. TTF-1 ve sümfaktan B pozitifliği ise tip II pnömositten kaynaklanan veya bu yönde diferansiye olabilen bir tümör olduğu yönünde yorumlanabilir. Hem yüzeyel hem de stromal hücrelerde TTF-1 ve EMA ile pozitif immünreaktivite saptanması bu iki belirleyicinin tanı aşamasında kullanılabilecek en yararlı belirleyiciler olduğunu göstermektedir.

İki çalışmada ASH stromal hücrelerinde Clara hücre antijeni ve sümfaktan apoproteini ekspresyonu gösterilmiştir (8, 17). Bizim çalışmamızda ve benzer başka çalış-

(The Turkish Journal of Pathology)

malarda stromal hücrelerde sürfaktan protein ekspresyonu saptanmamıştır (9, 10, 18). Stromal hücrelerde TTF-1 ile pozitif immünreaktivite saptanması, ancak sürfaktan proteini ile negatif sonuç alınması bu hücrelerin primitif respiratuvar hücre orijinli olabileceğini düşündürmektedir. Çeşitli araştırmacılar yüzeyel hücrelerin reaktif olabileceğini (6, 19), bazıları ise arada sıkışmış alveoler epitel olabileceğini (16, 20) öne sürmüşlerdir. Her iki hücre tipinde de monoklonalitenin gösterilmiş olması bu hücrelerin aynı orijinli olma olasılığını akla getirmektedir (21). Ancak, monoklonalitenin gösterildiği çalışma sayısı sadece bir tanedir, ve bu sonuç henüz başka araştırmacılar tarafından desteklenmemiştir. Ayrıca monoklonalitenin varlığı, bu lezyonun hamartomatöz bir lezyondan ziyade tümöral bir gelişme olduğu sonucunu doğurmaktadır (21). Yoo ve ark.'ları tarafından bildirilen, tip II pnömosit belirleyicilerinden TTF-1, MUC-1 ve TF antijen kullanılarak yapılan bir çalışmada, stromal hücrelerin respiratuvar epitel gelişim sürecinin primitif veya geç dönemine ait olabilecekleri ve yüzeyel hücrelerin tamamıyla tip II pnömosit yönüne diferansiye olmuş hücreler olabileceği öne sürülmüştür (22). Çalışmamızda yüzeyel hücrelerde sitokeratin 7 ve sürfaktan protein B pozitifliği saptanması da bu hücrelerin pnömositik diferansiyasyon gösteren hücreler olduğu görüşünü desteklemektedir.

Tümör hücrelerinde nöroendokrin diferansiyasyon tartışmalı konulardan biridir. Xu ve ark.'ları 32 ASH olgusunda immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel incelemeler ile nöroendokrin diferansiyasyon varlığını göstermişlerdir (7). Ancak diğer araştırmacılar tarafından benzer bir sonuç elde edilememiştir (9, 20, 23). Bizim olgularımızda, nöroendokrin belirleyicilerden NSE ile fokal immünreaksiyon gözlemledik. Ancak kromogranin ve sinaptofizin negatif sonuç verdiğinden, bu sonucu nöroendokrin diferansiyasyon varlığı açısından yeterli bulmadık.

ASH kadınlarda sık görülen bir tümör (2,9,10,13,19, 24) olmasına karşın, bu tümörlerin ÖR ve PR ekspresyonunu araştırma sınırlı sayıda çalışma literatürde yer almaktadır (18, 23). Bu konu ile ilgili çalışmalarda ve bizim çalışmamızda PR ile kuvvetli pozitif immünreaksiyon belirlenmiştir. Solid ve kistik pankreatik tümör, siringom ve meningiomlar gibi kadınlarda sık görülen tümörlerde PR pozitifliği bildirilmektedir (25-28). Literatürdeki veriler ışığında ASH'lerde PR pozitifliğinin büyüme ve diferansiyasyon üzerinde etkisi olabileceğini öne sürebiliriz. Ayrıca, PR'nin her iki hücre tipinde de pozitif olması bu hücrelerin aynı kök hücreden kaynaklandığı görüşünü destekleyebilir.

Sonuç olarak, ASH'lerin matür respiratuvar epitel yönünde diferansiye olma kapasitesine sahip prekürsör hücrelerden kaynaklanan bir tümör olduğu ileri sürülebilir. PR fokal pozitifliğinin ASH'lerdeki rolünü ve önemini araştıran, geniş vaka serileri üzerinde yapılacak çalışmaların sayısı artırılmalıdır. Günlük uygulamada akılda tutulması gereken bir diğer nokta da, bu tümörlerin farklı histolojiler barındırması nedeni ile malign tümörlerden ayırımının güç olmasıdır. Ayırıcı tanının preoperatif dönemde veya frozen inceleme sırasında yapılması tedavi seçeneklerini değiştirmesi bakımından önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Liebow AA, Hubbell DS. Sclerosing hemangioma (histiocytoma, xanthoma) of the lung. *Cancer* 1956; 9: 53-75.
2. Wick MR, Mills SE. Benign and borderline tumors of the lungs and pleura. In: Leslie KO, Wick MR, eds. *Practical Pulmonary Pathology: A Diagnostic Approach*, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005; pp. 673-732.
3. Alvarez-Fernandez E, Carretero-Albinana L, Menarguez-Palanca J. Sclerosing hemangioma of the lung: an immunohistochemical study of intermediate filaments and endothelial markers. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 121-124.
4. Haas JE, Yunis EJ, Totten RS. Ultrastructure of a sclerosing hemangioma of the lung. *Cancer* 1972; 30: 512-518.
5. Katzenstein AL, Gmelich JT, Carrington CB. Sclerosing hemangioma of the lung: a clinicopathologic study of 51 cases. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 343-356.
6. Nagata N, Dairaku M, Ishida T, Sueishi K, Tanaka K. Sclerosing hemangioma of the lung: immunohistochemical characterization of its origin as related to surfactant apoprotein. *Cancer* 1985; 55: 116-123.
7. Xu HM, Li WH, Hou N, Zhang SG, Li HF, et al. Neuroendocrine differentiation in 32 cases of so-called sclerosing hemangioma of the lung: identified by immunohistochemical and ultrastructural study. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1013-1022.
8. Yousem SA, Wick MR, Singh G, Katyal SK, Manivel JC, et al. So-called sclerosing hemangiomas of lung: an immunohistochemical study supporting a respiratory epithelial origin. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 582-590.
9. Chan AC, Chan JK. Pulmonary sclerosing hemangioma consistently expresses thyroid transcription factor-1 (TTF-1): a new clue to its histogenesis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1531-1536.
10. Devouassouz-Shisheboran M, Hayashi T, Linnoila RI, Koss MN, Travis WD. A clinicopathologic study of 100 cases of pulmonary sclerosing hemangioma with immunohistochemical studies: TTF-1 is expressed in both round and surface cells, suggesting an origin from primitive respiratory epithelium. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 906-916.
11. Miyagawa-Hayashino A, Tazelaar HD, Langel DJ, Colby TV. Pulmonary sclerosing hemangioma with lymph node metastases: report of 4 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 321-325.
12. Kim KH, Sul HJ, Kang DY. Sclerosing hemangioma with lymph node metastasis. *Yonsei Med J* 2003; 44: 150-154.
13. Iyoda A, Hiroshima K, Shiba M, Haga Y, Moriya Y, et al. Clinicopathological analysis of pulmonary sclerosing hemangioma. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1928-1931.
14. Katzenstein AL, Weise DL, Fulling K, Battifora H. So-called sclerosing hemangioma of the lung: evidence for mesothelial origin. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 3-14.
15. Kay S, Stil WJ, Borochovit D. Sclerosing hemangioma of the lung: an endothelial or epithelial neoplasm? *Hum Pathol* 1977; 8: 468-474.
16. Illei PB, Rosai J, Klimstra DS. Expression of thyroid transcription markers in sclerosing hemangioma of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 1335-1339.
17. Nagata N, Dairaku M, Sueishi K, Tanaka K. Sclerosing hemangioma of the lung: an epithelial tumor composed of immunohistochemically heterogeneous cells. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 552-559.
18. Leong AS, Chan KW, Seneviratne HS. A morphological and immunohistochemical study of 25 cases of so-called sclerosing hemangioma of the lung. *Histopathol* 1995; 27: 121-128.
19. Wang E, Lin D, Wang Y, Wu G, Yuan X. Immunohistochemical and ultrastructural markers suggest different origins for cuboidal and polygonal cells in pulmonary sclerosing hemangioma. *Hum Pathol* 2004; 35: 503-508.
20. Yamazaki K. Type-II pneumocyte differentiation and immunohistochemical distribution of lineage-specific transcription factors (TTF-1, HNF-3 alpha, and HNF-3 beta) and surfactant proteins. *Virchows Arch* 2004; 445: 45-53.
21. Niho S, Suzuki K, Yokose T, Kodama T, Nishiwaki Y, et al. Monoclonality of both pale cells and cuboidal cells of sclerosing hemangioma of the lung. *Am J Pathol* 1998; 152: 1065-1069.
22. Yoo SH, Jung KC, Kim JH, Sung SW, Chung JH, et al. Expression patterns of markers for type II pneumocytes in pulmonary sclerosing hemangiomas and fetal lung tissues. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 915-919.
23. Rodriguez-Soto J, Colby TV, Rouse RV. A critical examination of the immunophenotype of pulmonary sclerosing hemangioma. *Am J Surg*

