

## Primer ve metastatik akciğer tümörlerinin ayırıcı tanısında tiroid transkripsiyon faktör-1 ekspresyonunun önemi ve güvenilirliği

The importance and reliability of thyroid transcription factor-1 expression to differential diagnosis in primary and metastatic lung cancers

Nart D<sup>1</sup> Sarsık B<sup>1</sup> Doğanavşargil B<sup>1</sup> Sezak M<sup>1</sup> Yaman B<sup>1</sup>  
Çiriş M<sup>2</sup> Veral A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Bornova-İZMİR

<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı-İSPARTA

### Özet

**Giriş:** Tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1), gelişmekte olan tiroid, akciğer ve beyinin erken diferansiyasyon ve morfogenezinde önemli rol oynar. TTF-1 ekspresyonu, akciğer ve tiroid kanserlerinde yüksek oranlarda görülmektedir. TTF-1'in immunohistokimyasal (İHK) uygulaması, akciğer kökenli adenokarsinomların identifikasyonunda oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada primer akciğer kanserlerinin farklı tiplerinde ve farklı organlardan akciğere metastaz yapmış kanserlerde TTF-1 immunoreaktivitesi incelenerek TTF-1'in primer- metastaz ayırıcı tanısındaki yeri ve güvenilirliği irdelendi.

**Gereç ve Yöntem:** Primer akciğer tümörü tanısı alan 111 olgu ve metastatik akciğer tümörü tanısı alan 23 olgu çalışmamıza dahil edildi. Primer akciğer tümörlerine genel olarak bakıldığında toplam 111 olgunun 78'inde yani %70'inde TTF-1 ekspresyonu saptandı. Özellikle küçük hücreli karsinom (%100) ve adenokarsinomlarda (%89) bu oran oldukça yüksekti. Metastatik akciğer tümörlerinde ise tiroid karsinom metastazında beklendiği gibi diffüz bir pozitiflik izlenirken, diğer tümör metastazlarının hiçbirinde TTF-1 ekspresyonu izlenmedi.

**Sonuç ve Tartışma:** Bizim sonuçlarımız da göstermektedir ki, TTF-1 ekspresyonu primer akciğer tümörlerinin metastatik tümörlerinden ayırıcı tanısında oldukça değerli bir belirleyicidir ve İHK olarak rutin işleyletme kullanabileceğimiz sensitif (%70) ve oldukça spesifik (%100) bir metodur.

**Anahtar Sözcükler:** Akciğer tümörü, Metastatik akciğer karsinomu, Tiroid transkripsiyon faktör-1

### Summary

**Introduction:** Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) has an important role in the morphogenesis and early differentiation of the fetal thyroid, brain and lung. Thyroid and lung carcinomas express TTF-1 in a high proportion. TTF-1 immunostaining is commonly used in the diagnosis of lung adenocarcinomas

In this study, TTF-1 immunoreactivity has been examined in different types of primary lung carcinomas and lung metastases from different sites. The reliability of TTF-1 has been studied in the diagnosis of primary and metastatic lung carcinomas.

**Materials and Methods:** One hundred eleven primary lung carcinomas and 23 metastatic lung carcinomas have been included. TTF-1 was positive in 78 of 111 primary lung carcinomas (%70). This ratio was very high especially in small cell carcinomas(%100) and adenocarcinomas(%83). In the metastatic group, diffuse TTF-1 immunoreactivity was seen in thyroid cancer metastasis, as expected and TTF-1 expression was not seen in other metastatic carcinomas.

**Results and Discussion:** Our study shows that TTF-1 has a great value in differential diagnosis of primary and metastatic lung carcinomas, and it's a sensitive (%70) and specific (%100) immunohistochemical method in routine studies.

**Key Words:** Lung tumor, Metastatic lung carcinoma, Thyroid transcription factor-1

### Giriş

Tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1), Nkx2 gen ailesi üyesi olup fosforile homeodomain içeren 38 kilodalton

büyükliğünde doku spesifik nükleer transkripsiyon proteinidir (1, 2, 3) ve tiroglobulin ve tiroperoksidaz genlerinin tiroid spesifik transkripsiyon promotörüdür (4, 5). TTF-1, gelişmekte olan tiroid, akciğer, beyin ve

Yazışma Adresi: Banu YAMAN Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Bornova-İZMİR

Makalenin Geliş Tarihi: 05.10.2007; Kabul Tarihi: 22.02.2008

hipofizin erken diferansiyasyon ve morfogenezinde önemli rol oynar (4, 5, 6).

Erişkin akciğerinde öncelikle tip II alveolar pnömosit ve silleri olmayan bronşial hücrelerde idantifiye edilmiştir (2). TTF1, kromozom 14q13 de tek lokuslu bir gende bulunur (2) ve akciğer dokusunda surfaktan proteinleri (A, B, C) ve Klara hücre sekretuar proteini gen ekspresyonunu regüle eder (7). TTF1'in inaktivasyonunun trakeoözofageal fistüle, pulmoner dallanmanın bozukluğuna ve nadir akciğer hipoplazilerine neden olduğu bildirilmiştir (6).

TTF-1 ekspresyonu, akciğer ve tiroid kanserlerinde yüksek oranlarda görülmektedir. Bazı çalışmalarda TTF1'in farklı akciğer karsinom tiplerinde farklı yoğunlukta eksprese edildiği bildirilmektedir (10, 13, 14, 15). Özellikle TTF-1'in immunohistokimyasal (İHK) uygulaması, akciğer kökenli adenokarsinomların identifikasyonunda oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır (8, 9, 10, 11, 12).

Ancak TTF-1 ekspresyonu, akciğerin büyük hücreli karsinomlarında daha az sıklıkta görülürken (10, 16) akciğerin skuamöz hücreli karsinomlarında bu oran daha da düşüktür (9, 10, 16). Akciğerin küçük hücreli karsinomlarında %81-%100 gibi yüksek oranlarda TTF-1 ekspresyonu bildirilirken, daha az oranlarda olmakla birlikte (%11-80) akciğer dışı küçük hücreli karsinomlarda da pozitiflik bildirilmiştir (17, 18, 19, 20). TTF1, akciğer adenokarsinoları ile plevral mezotelyomaların ayırıcı tanısında da bir belirleyici olarak kullanılmaktadır.(2, 9, 11).

Akciğer, metastazların oldukça sık görüldüğü bir organdır. Primer ve metastatik akciğer karsinomlarının ayırıcı tanısı rutin histoloji ile güç olabilir. TTF-1 ekspresyonundaki değişiklikler primer veya metastatik orijinin belirlenmesinde klinik öneme sahip olabilir. Çalışmamızda, primer akciğer kanserlerinin farklı tiplerinde ve farklı organlardan akciğere metastaz yapmış kanserlerde TTF-1 immunoreaktivitesi incelenerek TTF-1'in primer ve metastaz ayırıcı tanısındaki önemi ve güvenilirliği irdelendi.

## Gereç-ve Yöntem

2001-2005 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Kliniği'nde bronkoskopik biyopsi, akciğer tru-kut ve rezeksiyon materyallerinde primer akciğer tümörü tanısı alan 111 olgu ve metastatik akciğer tümörü tanısı alan 23 olgu çalışmamıza dahil edildi ve olgular retrospektif olarak tekrar gözden geçirildi. Primer akciğer tümörlerinin 70'i adenokarsinom (AK), 18'i skuamöz hücreli karsinom (SHK), 11'i büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK), 6'sı küçük hücreli karsinom (KHK), 5'i tipik karsinoid tümör (TKT) ve bir tanesi mucoepidermoid tanısı aldı. Tümör klasifikasyonunda 2004 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri kullanıldı (21). Metastatik akciğer tümörlerinin tümünün primer

odakları olup 7'si gastrointestinal sistem (kolon), 4'ü kadın genital, 4'ü böbrek, 3'ü meme, 3'ü papilla-pankreas, 1'i tiroid ve bir diğeri plevra kökenli idi.

İHK olarak TTF-1 protein ekspresyonunu incelemek için parafin bloklardan elde edilen 4 µm kalınlıktaki kesitler ksilende deparafinize edilip farklı derecelerdeki alkollerden geçirilerek rehidrate edildi. Distile suda yıkandıktan sonra (PH=8) EDTA'da düdüklü tencerede 2,5 dakika kaynatıldı. Distile suda tekrar yıkayıp %3'lük H2O2'de 5 dakika bekletildikten sonra PBS'ye konuldu. UltraV blokta 10 dakika bekletildi. Primer antikorda (NCL-L-TTF-1, Mouse monoclonal, NOVOCASTRO) (1/150 dilüsyon) 30 dakika bekletildi. PBS'de sırasıyla 3 kez yıkandıktan sonra 15 dakika sekonder antikorda tutuldu. Tekrar PBS ile 2 kez yıkayıp streptavidin peroksidaz solüsyonunda 15 dakika bekletildi. PBS ile yine yıkayıp 15 dakika diaminobenzidin (DAB) uygulanarak son kez yıkayıp Mayer hematoksilen ile zıt boyama yapılarak işlem tamamlandı.

Tip II pnömositler ve bronşial epitelyum hücreleri pozitif internal kontrol kabul edildi (Resim 1). %5'in altındaki nükleer boyanma negatif kabul edildi.

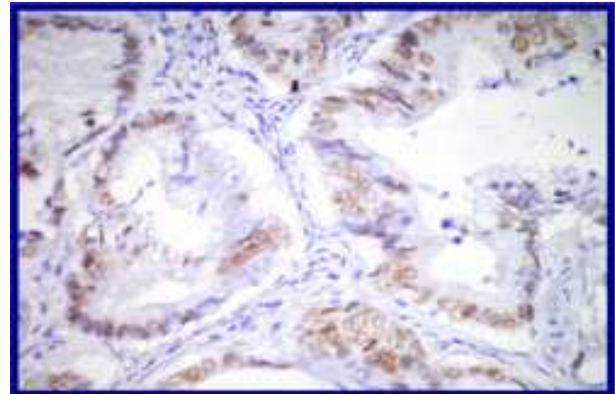


**Resim 1** Tip II pnömosit ve bronş epitelyum hücrelerindeki TTF-1 pozitifliği

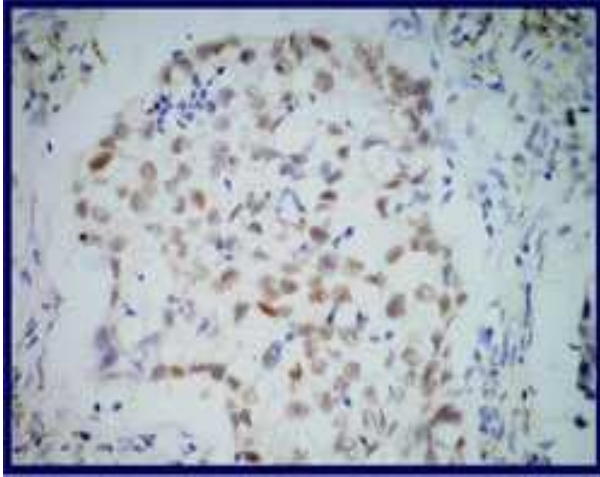
TTF-1'in tanısal değeri, sensitivite (doğru pozitif vaka/doğru pozitif vaka+yanlış negatif vaka) ve spesifitesine (doğru negatif vaka/ doğru negatif vaka+yanlış pozitif vaka) bakılarak analiz edildi.

## Bulgular

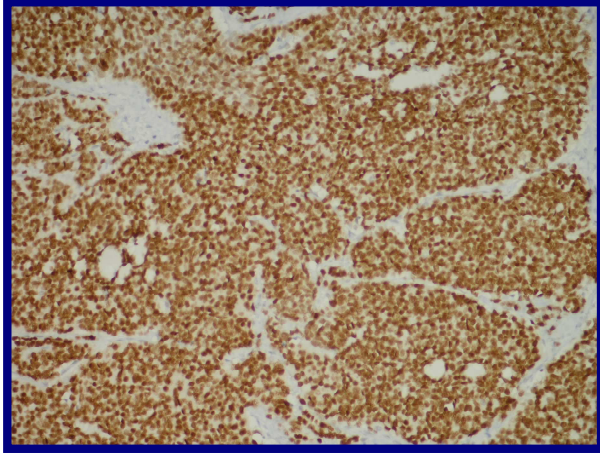
TTF-1 ekspresyonu 70 akciğer AK'nun 63'ünde (%89) (Resim 2), 18 SHK'nun 3'ünde (%17) (Resim 3), 11 BHNEK'nun 6'sında (%55) (Resim 4), 6 KHK'nun tamamında (%100) (Resim 5) saptanırken 5 TKT ve bir mucoepidermoid karsinomda boyanma izlenmedi (Tablo 1).



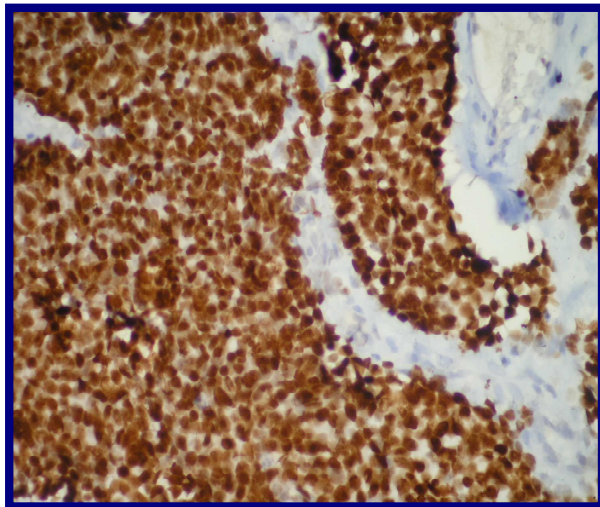
**Resim 2** Akciğer adenokarsinomunda TTF-1 pozitifliği



**Resim 3** Akciğer skuamöz hücreli karsinomunda TTF-1 pozitifliği



**Resim 4** Büyük hücreli nöroendokrin karsinomda TTF-1 pozitifliği



**Resim 5** Akciğer küçük hücreli karsinomda TTF-1 pozitifliği

Primer akciğer tümörlerine genel olarak bakıldığında toplam 111 olgunun 78'inde yani %70'inde TTF-1 ekspresyonu saptandı.

**Tablo I** Primer akciğer tümörlerinde TTF-1 ekspresyonunun dağılımı

Tablo I	TTF-1 (-)	TTF-1 (+)	TOPLAM	% (+)
Adenokarsinom	7	63	70	%89
SHK	15	3	18	%17
Küçük Hücreli Karsinom	0	6	6	%100
Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom	5	6	11	%55
Tipik Karsinoid Tümör	5	0	5	%0
Mukoepidermoid Karsinom	1	0	1	%0

Metastatik akciğer tümörlerinde ise tiroid karsinom metastazında beklendiği gibi diffüz bir pozitiflik izlenirken 7 gastrointestinal sistem (kolon), 4 kadın genital, 4 böbrek, 3 meme, 3 papilla- pankreas, 1 plevra kökenli tümör metastazının hiçbirinde TTF-1 ekspresyonu izlenmedi (Tablo II).

**Tablo II** Primer ve metastatik akciğer tümörlerinde TTF-1 ekspresyonu

Tablo II	TTF-1 (-)	TTF-1 (+)	TOPLAM	% (+)
Akciğer	33	78	111	%70
GIS	7	0	7	%0
Kadın Genital	4	0	4	%0
Meme	3	0	3	%0
Böbrek	4	0	4	%0
Papilla-Pankreas	3	0	3	%0
Tiroid	0	1	1	%100
Mezotelyoma	1	0	1	%0

## Tartışma

Metastatik akciğer kanseri insidensi her geçen gün daha da artmakta ve patoloğlar primer- metastaz ayırıcı tanısı yapmakta güçlükler yaşamaktadır. Özellikle soliter pulmoner nodül olarak kliniğe gelen primer akciğer AK ile metastatik AK'u ayırmak oldukça zordur. İHK olarak uygun belirleyiciler kullanıldığı takdirde metastatik tümörlerin primer odağı hakkında yorum yapmak mümkün olabilmektedir (8).

TTF-1 ekspresyonunun akciğer kökenli kanserlerin idantifiye edilmesinde güvenilir bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (19, 22, 23, 24). TTF-1 özellikle akciğer kökenli adenokarsinomlar ile akciğer dışı metastatik adenokarsinomların ayırıcı tanısında (tiroid tümörleri hariç) oldukça yüksek spesifite (%100) ve sensitiviteye (%75-94) sahiptir (8, 9, 10, 11, 25, 26, 27, 2). TTF-1'in genelde diffüz olarak eksprese edildiği tiroid tümörlerinin aksine, akciğer tümörlerinde TTF-1 immunreaktivitesi tümör tipine göre değişkenlik gösterir (9).

Akciğer AK'larında yüksek oranda TTF-1 ekspresyonu pek çok çalışmada görülmekle birlikte (8, 9, 10, 11, 25), SHK'larda %0-38 gibi oldukça düşük ve değişken ekspresyonlar saptanmıştır (9, 26, 29, 30, 31). Ayrıca, TTF1 pozitifliğinin 5 yıllık takiplerde iyi prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (2).

Akciğer AK'u, TTF-1 ekspresyonunu oldukça yüksek oranda (%89) gördüğümüz tümör tipidir ki bu bulgumuz, bu konu ile ilgili diğer yayınlarla korelasyon göstermektedir. Ancak SHK'da, serimizdeki 18 olgunun 3'ünde (%17) pozitiflik saptadık ki bu, pek çok yayına göre yüksek bir orandı. Pelosi ve ark., literatürdeki 225 SHK olgusunu tekrar gözden geçirdiklerinde poliklonal antikor ile 92 olgunun 17'sinde (%18,5), monoklonal antikor ile 133 olgunun 7'sinde (%5,3) TTF-1 ekspresyonu saptadılar (31). Bizim kullandığımız antikor monoklonal olmakla birlikte poliklonal antikor ile elde edilen sonuca yakın bir değer bulundu. Serimizdeki SHK sayısının az olması böyle bir değer bulmamıza neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda KHK'ların tamamında diffüz ve kuvvetli TTF-1 ekspresyonu izledik. KHK'da TTF-1 ekspresyonunun sıklığı farklı serilerde %81 ile %100 arasında değişmektedir (9, 32, 33, 34). Ancak gastrointestinal sistem, sinonasal bölge (20), mesane, serviks gibi organların KHK'larında da değişen oranlarda (%11-80) TTF-1 ekspresyonu saptandı (17, 18, 19, 35). Bu bulgu da KHK'larda TTF-1 pozitifliğinin akciğer orijinini göstermede spesifitesinin düşük olduğunu düşündürmektedir.

KHK'ların aksine diğer nöroendokrin tümörlerde TTF-1 ekspresyonu daha az irdelenmiştir. TKT'lerin TTF-1 ile boyanması ile ilgili sonuçlar literatürde oldukça değişkendir ve %0 ile %94 arasında değişmektedir (18, 19, 36, 37, 38, 39). Karsinoid tümörü akciğer dışı karsinoid tümörlerle karşılaştıran yayınlara bakıldığında sadece Cai ve ark. (36) tek bir ekstrapulmoner karsinoid tümörde pozitiflik saptamasına rağmen diğer çalışmalarda böyle bir bulgu izlenmemiştir (37, 38, 39). Sensitivitedeki farklılıklara rağmen TTF-1 ekspresyonu TKT'lerde pulmoner orijin için spesifik görülmektedir (37, 38). BHNEK'larda TTF-1 ekspresyonu %37,5-75 arasında değişmektedir (18, 37, 38, 40). Serimizdeki 11 BHNEK'un 6'sı pozitif saptanmış (%55) ve boyanma şiddeti açısından küçük hücreli karsinom ile benzer özellikler göstermektedir.

Ekstrapulmoner orijinli tümörlerin TTF-1 ekspresyonu çok nadir olarak bildirilmiştir (8, 23, 29, 41, 20). Poliklonal TTF-1 antikoru kullanıldığında gastrik ve endometrial adenokarsinomlarda nadir pozitiflikler saptanmıştır (29). Ancak monoklonal TTF-1 antikoru, akciğer kanserini kolorektal, meme, böbrek, prostat, mide ve uterus gibi metastatik kanserlerden ayırmada oldukça spesifik ve kısmen sensitiftir (29).

Çalışmamızda, akciğer kanserlerine genel olarak bakıldığında TTF-1 ekspresyonu %70 oranında bulundu. Özellikle KHK (%100) ve AK'larda (%89) bu oran oldukça yüksekti. Sonuç olarak TTF-1 ekspresyonu primer akciğer tümörlerinin metastatik tümörlerinden ayırıcı tanısında oldukça değerli bir belirleyici olup İHK olarak rutin işlemlerde kullanabileceğimiz sensitif (%70) ve oldukça spesifik (%100) bir metodur.

#### Kaynaklar

1. Civitareale D, Lonigro R, Sinclair AJ, et al. A Thyroid-specific nuclear protein essential for tissue-specific expression of the thyroglobulin promoter. *EMBO J* 1989; 8: 2527-2543.
2. Tan D, Li Q, Deeb G, et al. Thyroid transcription factor-1 expression prevalence and its clinical implications in non-small cell lung cancer: a high-throughput tissue microarray and immunohistochemistry study. *Hum Pathol*. 2003 Jun;34(6):597-604.
3. Kalhor N, Zander DS, Liu J. TTF-1 and p63 for distinguishing pulmonary small-cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma in previously pap-stained cytologic material. *Modern Pathology* (2006) 19, 1117-1123.
4. Afify AM, al-Khafaji BM. Diagnostic utility of thyroid transcription factor-1 expression in adenocarcinomas presenting in serous fluids. *Acta Cytol* 2002; 46: 675-678.
5. Ikeda K, Clark JC, Shaw-White JR, et al. Gene structure and expression of human thyroid transcription factor-1 in respiratory epithelial cells. *J Biol Chem* 1995; 270: 8108-14.
6. Reynolds PR, Mucenski ML, Whitsett JA. Thyroid transcription factor (TTF) -1 regulates the expression of midkine (MK) during lung morphogenesis. *Dev Dyn*. 2003 Jun;227(2):227-37.
7. Katoh R, Miyagi E, Nakamura N, et al. Expression of thyroid transcription factor-1 (TTF-1) in human C cells and medullary carcinomas. *Hum Pathol* 2000; 31: 386-393.
8. Bohinski RJ, Bejarano PA, Balko G, et al. Determination of lung as the primary site of cerebral metastatic adenocarcinomas using monoclonal antibody to thyroid transcription factor-1. *J Neurooncol* 1998; 40: 227-231.
9. Di Loreto C, Di Lauro V, Puglisi F, et al. Immunocytochemical expression of tissue specific transcription factor-1 in lung carcinoma. *J Clin Pathol* 1997; 50: 30-32.
10. Nakamura N, Miyagi E, Murata S, et al. Expression of thyroid transcription factor-1 in normal and neoplastic lung tissues. *Mod Pathol* 2002; 15: 1058-1067.
11. Khor A, Whitsett JA, Stahlman MT, et al. Utility of surfactant protein B precursor and thyroid transcription factor-1 in differentiating adenocarcinoma of the lung from malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 1999; 30: 695-700.
12. Prok AL, Prayson RA. Thyroid transcription factor-1 staining is useful in identifying brain metastases of pulmonary origin. *Ann Diagn Pathol*. 2006;10:67-71.



13. Bai XY, Shen H. Mutational analysis of thyroid transcription factor-1 gene (TTF-1) in lung carcinomas. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2008 ;44:17-25. Epub 2007 Dec 11.
14. Barlesi F, Pinot D, Legoffic A, et al. Positive thyroid transcription factor 1 staining strongly correlates with survival of patients with adenocarcinoma of the lung. *Br J Cancer .* 2005 ;93:450-2.
15. Stenhouse G, Fyfe N, King G, et al. Thyroid transcription factor 1 in pulmonary adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2004;57:383–387.
16. Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 767-773.
17. Cheuk W, Kwan MY, Suster S, et al. Immunostaining for thyroid transcription factor 1 and cytokeratin 20 aids the distinction of small cell carcinoma from Merkel cell carcinoma, but not pulmonary from extrapulmonary small cell carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 228-231.
18. Agoff SN, Lamps LW, Philip AT, et al. Thyroid transcription factor-1 is expressed in extrapulmonary small cell carcinomas but not in other extrapulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 2000; 13: 238-242.
19. Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinoma and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology* 2000; 36: 415- 420.
20. Srodon M, Westra WH. Immunohistochemical Staining for Thyroid Transcription Factor-1: A Helpful Aid in Discerning Primary Site of Tumor Origin in Patients With Brain Metastases. *Hum Pathol.* 2002;33:642-5.
21. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Haris CC: World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Pres: Lyon 2004
22. Ordonez NG. Thyroid transcription factor-1 is a marker of lung and thyroid carcinomas. *Adv Anat Pathol* 2000; 7: 123-127.
23. Harlamert HA, Mira J, Bejarano PA, et al. thyroid transcription factor-1 and cytokeratins 7 and 20 in pulmonary and breast carcinoma. *Acta Cytol* 1998; 42: 1382-1388.
24. Hecht JL, Pinkus JL, Weinstein LJ, et al. The value of thyroid transcription factor-1 in cytologic preparations as a marker for metastatic adenocarcinoma of lung origin. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 483-488.
25. Ghaffari M, Zeng X, Whitsett JA, et al. Nuclear localization of thyroid transcription factor-1 in respiratory epithelial cells. *Biochem J* 1997; 328: 757-761.
26. Chang YL, Lee YC, Liao WY, Wu CT. The utility and limitation of thyroid transcription factor-1 protein in primary and metastatic pulmonary neoplasms. *Lung Cancer* 2004; 44: 149-157.
27. Jerome Marson V, Mazieres J, Groussard O, et al. Expression of TTF-1 and cytokeratins in primary and secondary epithelial lung tumours: correlation with histological type and grade. *Histopathology.* 2004;45:125-34.
28. Chang YL, Lee YC, Liao WY, Wu CT. The utility and limitation of thyroid transcription factor-1 protein in primary and metastatic pulmonary neoplasms. *Lung Cancer* 2004; 44: 149-157.
29. Bejarano PA, Baughman RP, Biddinger PW, et al. Surfactant proteins and thyroid transcription factor-1 in pulmonary and breast carcinomas. *Mod Pathol* 1996; 9: 445-452.
30. Puglisi F, Barbone F, Damante G, et al. Prognostic value of thyroid transcription factor-1 in primary, resected non-small cell lung carcinoma. *Mod Pathol* 1999; 12: 318-324.
31. Pelosi G, Frassetto F, Pasini F, et al. Immunoreactivity for thyroid transcription factor-1 in stage I non-small cell carcinomas of the lung. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 363-372.
32. Fabbro D, Di Loreto C, Stamerra O, et al. TTF-1 gene expression in human lung tumors. *Eur J Cancer* 1996; 32A:512-517.
33. Folpe AL, Gown AM, Lamps LW, et al. Thyroid transcription factor-1: Immunohistochemical evaluation in pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 1999; 12: 5-8.
34. Byrd-Gloster AL, Khoor A, GlassLF, et al. Differential expression of thyroid transcription factor-1 in small cell lung carcinoma and Merkel cell tumor. *Hum Pathol* 2000; 31:58-62.
35. Ordonez NG. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1217-1223.
36. Cai YC, Banner B, Glickman J, et al. Cytokeratin 7 and 20 and thyroid transcription factor-1 can help distinguish pulmonary from gastrointestinal carcinoid and pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 2001; 32: 1087-1093.
37. Oliveira AM, Tazelaar HD, Myers JL, et al. Thyroid transcription factor-1 distinguishes metastatic pulmonary from well-differentiated neuroendocrine tumors of other sites. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 815-819.
38. Du EZ, Goldstraw P, Zacharias J, et al. TTF-1 expression is specific for lung primary in typical and atypical carcinoids: TTF-1-positive carcinoids are predominantly in peripheral location. *Hum Pathol* 2004; 35: 825-831.
39. Sagi A, Alexis D, Remotti F, et al. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol.* 2005;123:394-404.
40. Sturm N, Lantuejoul S, Laverriere MH, et al. Thyroid transcription factor-1 and cytokeratins 1, 5, 10, 14 expression in basaloid and large cell neuroendocrine carcinomas of the lung. *Hum Pathol* 2001; 32: 918-925.
41. Reis-Filho JS, Carrilho C, Valenti C, et al. Is TTF-1 a good immunohistochemical marker to distinguish primary from metastatic lung adenocarcinomas?. *Pathol Res Pract* 2000; 196: 835-840.