

La diferenciación neuroendocrina en el adenocarcinoma de próstata: una revisión institucional

Neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the prostate: an institutional review

David Pérez-Callejo*, Estefanía Linares**, Blanca Cantos*, Mariano Provencio*

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid). España.

**Servicio de Urología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid). España.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de próstata (CP) es la neoplasia maligna más frecuente en varones en el mundo occidental, constituyendo, tras el cáncer de pulmón, la segunda causa tumoral con mayor número de fallecimientos (9% de la tasa total de mortalidad por cáncer)¹.

Según las estadísticas de la Sociedad Americana de Cáncer, la tendencia refleja una disminución en la incidencia en un 1,9% cada año desde el 2000 al 2009, aunque las tasas anuales fluctúan de año en año debido a las diferencias en el uso del cribado mediante la determinación del PSA (Antígeno Prostático Específico, *siglas en inglés*). Gracias al impacto de dichas campañas, las muertes por CP no han dejado de disminuir debido a diagnósticos precoces, así como a mejores tratamientos, pudiendo conseguir la curación en estadios iniciales con radioterapia o con prostatectomía radical.

En España, el informe sobre “La situación del cáncer en España, 1975-2006”²⁻³ señala el CP como tercera causa de muerte por cáncer.

A pesar de lo anterior, existen pacientes que van a presentar estadios avanzados, ya sea en el momento del diagnóstico o tras una recurrencia con enfermedad diseminada.

La terapia hormonal destinada a la deprivación androgénica es el pilar básico del tratamiento de la en-

fermedad en estadios avanzados, consiguiéndose respuestas tanto en el tumor primario como en las localizaciones metastásicas. A pesar de estas terapias, cabe la posibilidad de que el tumor cambie a un fenotipo hormonoresistente o andrógeno-refractario, debido fundamentalmente a mutaciones en la célula tumoral o a alteraciones en el receptor hormonal, así como a la posibilidad de la coexistencia de un componente neuroendocrino entre las células del adenocarcinoma, presentando esta última un especial mal pronóstico.

CASOS CLÍNICOS

Presentamos una revisión retrospectiva de los tres casos clínicos de carcinoma de próstata con diferenciación neuroendocrina: dos con diferenciación neuroendocrina focal y el tercero diagnosticado de carcinoma de célula pequeña, diagnosticados entre 2010 y 2013 en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, de Madrid (España).

Caso 1

Varón de 66 años, exfumador, diagnosticado en el año 1999 de un adenocarcinoma de pulmón pT2N0M0 tratado con lobectomía superior derecha, y quimioterapia adyuvante con esquema de platino.

En mayo de 2011, se comprobó elevación del PSA

a 61 ng/ml. Se le realizó ecografía transrectal con toma de múltiples biopsias diagnosticadas de adenocarcinoma acinar de próstata con un score de Gleason de 7 (3+4), uT3bN0. El estudio de extensión fue negativo.

Se inició tratamiento hormonal en el centro de origen con un bloqueo androgénico con triptorelina trimestral y bicalutamida.

En noviembre de 2011 se realizó PET-TAC, objetivándose una masa prostática, con afectación vesical, uretral y ureteral distal, metástasis hepáticas, suprarrenal derecha y adenopatías retroperitoneales e ilíacas.

Una BAG hepática confirma metástasis de carcinoma neuroendocrino de célula pequeña, con fuerte expresión de TTF-1 sospechándose un probable origen pulmonar.

Ante la sospecha de carcinoma microcítico de probable origen pulmonar estadio IV, comenzó tratamiento quimioterápico con carboplatino y etopósido.

Tras tres ciclos de tratamiento, y en respuesta parcial, acude a nuestro Hospital para seguimiento. Había suspendido el tratamiento con bicalutamida tras iniciar quimioterapia, manteniendo el análogo de la GnRH. El PSA en esta fecha era de 3'1 ng/ml.

Revisadas las biopsias de próstata e hígado, se observan en dos de los cilindros prostáticos focos de adenocarcinoma acinar convencional asociados a nidos sólidos de células pequeñas con escaso citoplasma y cromatina granular, compatible con componente neuroendocrino. Con el estudio inmunohistoquímico, las áreas sólidas eran positivas para marcadores neuroendocrinos (sinaptofisina, cromogranina y CD56) y para TTF-1. El estudio de citoqueratinas CK7 y CK 20 resultó negativo en las dos poblaciones celulares (acinar y sólida).

La biopsia hepática revelaba una proliferación difusa de células pequeñas monomorfas que con estudio IHQ muestra positividad para sinaptofisina, cromogranina, CD56 y TTF-1, así como negatividad para PSA y las citoqueratinas empleadas.

Se planteó la posibilidad de un adenocarcinoma de próstata con diferenciación neuroendocrina focal, siendo éste el componente que había dado las metástasis hepáticas, ya que tras el bloqueo con análogos, no aparecía el componente acinar.

Los niveles séricos de cromogranina A y de gastri-

na se encontraban elevados, se asoció al tratamiento de quimioterapia la administración de lanreótido. Recibió seis ciclos de tratamiento.

Un mes después de finalizar el tratamiento, acudió a Urgencias por impotencia funcional en miembros inferiores diagnosticándose por resonancia magnética de un implante tumoral intramedular en D7-D8 así como múltiples implantes tumorales en fosa posterior.

Presentó deterioro progresivo sin posibilidad de tratamiento paliativo con radioterapia falleciendo a los 8 meses del diagnóstico.

Caso 2

Paciente varón de 58 años, fumador activo, que acude por dolores óseos costales y en columna, síndrome miccional y síndrome constitucional asociado.

En junio de 2012 en un TAC tóraco-abdomino-pélvico, se evidencian lesiones líticas múltiples sugestivas de metástasis, LOEs hepáticas sospechosas, y una próstata aumentada de tamaño con ureterohidronefrosis bilateral.

La BAG de una LOE hepática fue positiva para carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado de alto grado, con un perfil inmunocitoquímico negativo para PSA y p63, y positivo difuso e intenso para CK19 y sinaptofisina.

El PSA era 42,10 ng/ml y la gammagrafía ósea revelaba múltiples depósitos patológicos en arcos costales bilaterales y en escápulas.

La biopsia prostática múltiple informó de parénquima prostático con adenocarcinoma acinar de próstata, grado de Gleason 8 (4+4) y carcinoma neuroendocrino de alto grado, que infiltra todos los cilindros remitidos entre el 75 y 100% del tejido, observándose invasión linfática perineural.

Recibió radioterapia paliativa sobre la masa prostática con intención hemostática y sobre columna dorsal con intención antiálgica.

Inició tratamiento con carboplatino y etopósido en julio de 2013, con un episodio de neutropenia febril grado 4, con un cuadro séptico de origen urinario, y empeoramiento brusco de la función renal, ocasionando el fallecimiento del paciente a las pocas horas de acudir al Hospital.

Caso 3

Paciente de 78 años, sin antecedentes, que ingresa en Urología en enero de 2013 para estudio de hematuria y síndrome uretral. Se realiza resección transuretral de próstata y vejiga visualizándose próstata obstructiva, con lesión que englobaba ambos meatos uretrales. La anatomía patológica informó de fragmentos tisulares extensamente infiltrados por un carcinoma pobremente diferenciado, con estudio inmunohistoquímico con expresión positiva para racemasa, PAP/PSAP, cromogranina, sinaptofisina y enolasa y negativo para p63, CK7, CK20, CDX2 y PSA, sospechoso de carcinoma de próstata pobremente diferenciado con extensa diferenciación neuroendocrina.

En el estudio de extensión presenta crecimiento prostático, adenopatías sospechosas pélvicas y retroperitoneales y afectación ósea pélvica.

El PSA era de 5,37 ng/ml. Inicia bloqueo androgénico en enero de 2013, lográndose disminución del PSA y testosterona en niveles de castración en tres semanas.

Con el diagnóstico tumoral inicia quimioterapia sistémica paliativa basada en carboplatino y etopósido.

Tras tres ciclos, el paciente presentaba una leve respuesta en el TAC de la afectación vesicoprostática y de la diseminación ganglionar infradiafragmática, con similitud de la afectación ósea. Tras seis ciclos, la respuesta radiológica era similar, estando en la actualidad pendiente de volver a reevaluar dos meses después del último ciclo y once meses tras el diagnóstico.

DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud reconoce en su revisión anatomopatológica de tumores del sistema genital masculino que todos los tumores de próstata expresan diferenciación neuroendocrina⁴, aunque la mayoría solo presentan células sueltas o dispersas que pueden ser demostradas con inmunohistoquímica, existiendo tres formas de diferenciación neuroendocrina en el carcinoma de próstata claramente establecida aunque todas poco frecuentes:

1. Diferenciación neuroendocrina focal en el adenocarcinoma de próstata convencional.
2. Tumor carcinoide (tumor neuroendocrino bien diferenciado).
3. Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña (Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado).

Desde hace más de sesenta años se conoce la dependencia hormonal androgénica del CP, constituyéndose la hormonoterapia como pilar terapéutico fundamental en estadios avanzados, consiguiéndose con la deprivación hormonal respuestas clínicas, radiológicas y bioquímicas.

La castración farmacológica es, hoy día, la opción mayoritariamente usada frente a la alternativa quirúrgica, estando basada en fármacos con acción antianandrogénica y en análogos de la LHRH, con lo que se consigue una reducción de la concentración del PSA en sangre y una mejoría de la clínica tras la reducción del tamaño tumoral. Sin embargo, dado que un porcentaje de pacientes progresan a una primera línea con bloqueo hormonal, ha sido preciso investigar nuevas líneas de tratamiento así como los mecanismos de dicha progresión.

La quimioterapia mediante el uso de taxanos hasta hace muy poco era la opción de segunda línea más empleada. Dos son los agentes citostáticos principales con los que se ha logrado aumentar la supervivencia global (SG): docetaxel en primera línea⁵ y cabazitaxel en segunda⁶.

Hasta la aprobación en el 2011 de la abiraterona, inhibidor selectivo de la enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17), no gozábamos de un tratamiento hormonal con el que se hubiese objetivado beneficio en supervivencia global en CP andrógeno-resistente tras docetaxel⁷, con una supervivencia libre de progresión en el grupo de abiraterona de 15,8 meses frente a 11,2 meses en el grupo de placebo ($p < 0,0001$), y una supervivencia global con abiraterona-prednisona con una mediana no alcanzada, vs. 27,2 meses para prednisona sola (hazard ratio 0,75; IC 95%, 0,61 a 0,93; $p=0,01$)⁸.

Sin embargo, hoy día podemos contar dentro del arsenal terapéutico con nuevos tratamientos, todavía no aprobados en nuestro país, que han logrado prolongar la supervivencia con mecanismos de acción diferentes a los conocidos hasta la fecha: por un lado, sipuleucel-T, inmunoterapia celular autóloga⁹, que proporcionaba una reducción relativa del riesgo de muerte del 22% comparado con placebo; y por otro, la enzalutamida¹⁰, que dirige su acción a diferentes pasos en la vía de señalización del receptor androgénico, con una SG media de 18,4 meses, en pacientes progresados a la quimioterapia.

Son numerosos los tratamientos que se encuentran

en fases previas de estudio, con resultados esperanzadores, como el cabozantinib, un inhibidor tirosinquinasa de administración oral activo frente a MET y VEGFR2, que parecen jugar un papel fundamental en el CP resistente a la castración¹¹; el antiangiogénico tasquinimod¹²; el ipilimumab, anticuerpo monoclonal humano frente a CTLA-4; u otros, ya sean en combinación con docetaxel o en monoterapia.

Existen una serie de alteraciones descritas a través de las cuales la célula tumoral establece, de manera directa o indirecta, una progresión a la terapia de primera línea con tratamiento hormonal convencional. La comprobación de que genes regulados por andrógenos son reexpresados en tumores de próstata andrógeno-independientes establece una posible explicación y vía de estudio a la hora de comprender los mecanismos de resistencia a la terapia hormonal. Algunos de estos genes, que han sido relacionados con un comportamiento más agresivo, son MMP9, CKS2, LRRC15 o KLF6, siendo este último un gen supresor tumoral que se encuentra disminuido en dichos tumores independientes¹³.

Los mecanismos directos de resistencia propuestos en los datos publicados incluyen la amplificación y sobreexpresión de receptores de andrógenos; mutaciones en genes de los receptores, que consiguen establecer interacciones con ligandos adicionales, que no lograrían unirse al receptor *wild-type* (andrógenos débiles, otras hormonas esteroideas o drogas) o a la síntesis intratumoral de genes asociados a la independencia androgénica, fundamentalmente aquellos que median el metabolismo androgénico implicado en aumentar la conversión intracelular de andrógenos adrenales (DHEA y androstendiona) a testosterona y dihidrotestosterona, por el gen AKR1C3 principalmente¹⁴.

El CP exhibe una gran variabilidad en cuanto a su comportamiento, existiendo factores pronósticos reconocidos tales como el grado histológico, los niveles de PSA o el estadio. A pesar de la existencia de los mismos, estos son insuficientes para predecir el desarrollo en el curso de la enfermedad, y en esa búsqueda de marcadores pronósticos desde hace años se estudia la diferenciación neuroendocrina, cuya significación clínica es todavía un motivo de debate, existiendo hasta la fecha únicamente recogido en la literatura casos aislados o pequeñas series como base de la evidencia. En un pequeño porcentaje de CP existen zonas con focales células neuroendocrinas aisladas o agrupadas⁴, detectados por inmunohistoquímica mediante cromogranina A, lo cual fue objetivado en todos nuestros casos. Algunas

de estas células incluso son positivas para otros marcadores como serotonina, sinaptofisina, enolasa neuronal específica y otros. La significación pronóstica de estos datos es controvertida, existiendo trabajos con resultados contradictorios al respecto. Diversos estudios¹⁵⁻¹⁷ demuestran un efecto negativo en el pronóstico, mientras que otros trabajos no han logrado demostrar dicha relación pronóstica de manera estadísticamente significativa¹⁸⁻¹⁹. Otros aspectos que tampoco quedan establecidos de manera homogénea en los trabajos publicados es la asociación de la diferenciación neuroendocrina con los factores pronósticos anteriormente mencionados: estadio de la enfermedad, niveles séricos de PSA y score de Gleason.

La presencia de diferenciación neuroendocrina focal en los CP avanzados, como nuestros dos primeros casos, sobre todo tras la privación de andrógenos, presagia un peor pronóstico y puede constituir una diana terapéutica, pudiendo surgir dicha diferenciación tras la progresión clonal bajo la presión selectiva de dichas terapias²⁰.

No existe un estándar de tratamiento para estas neoplasias. Se recomienda el tratamiento con un doblete basado en platino y etopósido, debido a que es el componente neuroendocrino el más agresivo y el condicionante del pronóstico. Se han documentado muy bajas tasas de respuestas con bloqueo hormonal completo en esta subpoblación celular²¹⁻²⁴. Merece la pena indicar que aquellos carcinomas de célula pequeña de próstata, dado que no existe población acinar neoplásica, pueden ser tratados con doblete de platino únicamente, no siendo necesaria la manipulación hormonal, extrapolando los regímenes de citostáticos usados en los carcinomas histológicamente iguales de origen pulmonar²⁵⁻²⁶.

Los niveles séricos de cromogranina A (y potencialmente otros marcadores como el péptido liberador de progastrina) podrían tener un uso diagnóstico y pronóstico, particularmente en los carcinomas independientes de andrógenos, con antígeno prostático específico (PSA) negativo, como se comprobó en el primero de nuestros casos²⁷.

En ocasiones, los diagnósticos tumorales orientados en el panel inmunohistoquímico son complicados ya que existen pocos marcadores específicos para los tumores. En nuestro primer paciente se expresaba TTF-1. La clasificación de la WHO define en la diferenciación neuroendocrina focal del CP la positividad inmunohistoquímica⁴. El TTF-1, también conocido

como Nkx2.1, es una proteína que se expresa de manera preferente en tiroides y en pulmón, lo cual llevó en nuestro caso a establecer las metástasis hepáticas como de origen pulmonar, a pesar de que no había captación en la PET.

En los carcinomas pulmonares, se sabe que el TTF-1 es positivo en la práctica totalidad de los carcinomas microcíticos, y en la mayoría de los adenocarcinomas no mucinosos mientras que su expresión inmunohistoquímica es negativa en los carcinomas escamosos y en los adenocarcinomas mucinosos^{28,29}.

A pesar de la gran especificidad que este marcador tiene para la glándula tiroidea y el pulmón, se conocen otros órganos cuyas neoplasias malignas pueden expresar TTF-1, tales como el adenocarcinoma de próstata o el adenocarcinoma de colon, entre otros²⁸⁻³⁰. Existen trabajos de los últimos años que han descrito la presencia de este marcador en tumores en los que no estaba constatado, tales como el carcinoma urotelial y el carcinoma de las glándulas salivares. Es por esto que el uso de un panel incluyendo anticuerpos frente a CK5/6, CK7, CK19, CK20 y TTF-1 puede aportar información concreta para confirmar el origen pulmonar y la histología.

Debido a que cada vez existen más datos, el uso de TTF-1 como marcador de neoplasias extrapulmonares, sobre todo de célula pequeña, es cada vez más frecuente, siendo su especificidad variable en función del anticuerpo que se use en la práctica clínica diaria.

Por lo tanto, en base a la literatura revisada y a nuestra experiencia clínica, es necesario siempre tener en cuenta la posibilidad de la diferenciación neuroendocrina en el CP, fundamentalmente cuando exista una rápida progresión a la terapia hormonal de primera línea, debiendo continuar el estudio de la diferenciación endocrina como mecanismo de resistencia, así como de los factores intrínsecos genéticos asociados a los andrógenos. Asimismo, la colaboración de patólogos y oncólogos clínicos supone la base del entendimiento de diversas patologías siendo ésta fundamental cuando la evolución de los pacientes no es la esperada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62:1-20.
2. Cabanes Domenech A, Pérez-Gómez B, Arago-

nés N, y cols. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid: 2009.

3. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N y cols. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Supplement 3): iii14-ii20.
4. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, y cols. Pathology and genetics of tumour of the urinary system and male genital organs. En: World Health Organization Classification of Tumors. Lyon: IARC Press; 2004. P.162-215.
5. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, y cols. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351:1502-2.
6. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, y cols. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376:1147-54.
7. Fizazi K, Scher HI, Molina A, y cols. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct; 13(10):983-92.
8. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, y cols. Abiraterone in metastatic prostate cancer without chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013 Jan 10; 368(2):138-48.
9. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, y cols. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010 Jul 29; 363(5):411-22.
10. Scher HI, Fizazi K, Saad F, y cols. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012 Sep 27; 367(13):1187-97.
11. Smith DC, Smith MR, Sweeney C, y cols. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: Results of a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 1; 31(4):412-419.
12. Pili R, Häggman M, Stadler WM, y cols. Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study of tasquinimod in men with minimally

- symptomatic metastatic castrate-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 20; 29(30):4022-8.
13. Stanborough M, Bubley GJ, Ross K, y cols. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res*. 2006; 66:2815-25.
 14. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, y cols. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*. 2008; 68:4447-54.
 15. Bollito E, Berruti A, Bellina M, y cols. Relationship between neuroendocrine features and prognostic parameters in human prostate adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2001; 12 Suppl 2: S159-S164.
 16. Abrahamsson PA. Neuroendocrine cells in tumour growth of the prostate. *Endocr Rel Cancer* 1999; 6:503-19.
 17. Weinstein MH, Partin AW, Veltri RW, y cols. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: enhanced prediction of progression after radical prostatectomy. *Hum Pathol*. 1996; 27: 683-687.
 18. Noordzij MA, van der Kwast TH, van Steenbrugge GJ y cols. The prognostic influence of neuroendocrine cells in prostate cancer: Results of a long-term follow-up study with patients treated by radical prostatectomy. *Int J Cancer* 1995; 62:252-8.
 19. Casella R, Bubendorf L, Sauter G, y cols. Focal neuroendocrine differentiation lacks prognostic significance in prostate core needle biopsies. *J Urol*. 1998; 160:406-410.
 20. Evans AJ, Humphrey PA, Belani J, y cols. Large cell neuroendocrine carcinoma of prostate: a clinicopathologic summary of 7 cases of a rare manifestation of advanced prostate cancer. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30(6):684-93.
 21. Martínez-Cornelio A, González-Pérez J, Tabares-García Fde J, y cols. Androgen-deprivation therapy in the management of neuroendocrine prostate cancer. *Cir Cir*. 2009; 77(4):293-9; 273-8.
 22. Sciarra A, Cardi A, Dattilo C, y cols. New perspective in the management of neuroendocrine differentiation in prostate adenocarcinoma. *Int J Clin Pract*. 2006; 60(4):462-70.
 23. Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, y cols. Combining carboplatin and etoposide in docetaxel-pretreated patients with castration-resistant prostate cancer: a prospective study evaluating also neuroendocrine features. *Ann Oncol*. 2009; 20(4):703-8. doi: 10.1093/annonc/mdn694. Epub 2009 Jan 29.
 24. Vignani F, Russo L, Tucci M, y cols. Why castration-resistant prostate cancer patients with neuroendocrine differentiation should be addressed to a ciaplstin-based regimen. *Ann Oncol*. 2009 Dec; 20(12):2019-20. doi: 10.1093/annonc/mdp456. Epub 2009 Sep 21.
 25. Papandreou C, Daliani, D, Thall P, Tu SM, Wang X, Reyes A, Troncoso P, Logothetis C. Results of a phase II study with doxorubicin, etoposide, and cisplatin in patients with fully characterized small-cell carcinoma of the prostate. *JCO*. 2002; 14:3072-3080.
 26. Hainsworth J, Spigel D, Litchy S, Greco A. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: A Minnie Pearl Cancer Research Network Study. *JCO*. 2006; 22:3548-3554.
 27. Berruti A, Dogliotti L, Mosca A, Gorzegno G, Bollito E, Mari M, Tarabuzzi R, Poggio M, Torta M, Fontana D, Angeli A. Potential clinical value of circulating chromogranin A in patients with prostate carcinoma. *Ann Oncol*. 2001; 12 Suppl 2:S153-7.
 28. Matoso A, Singh K, Jacob R, y cols. Comparison of thyroid transcription factor-1 expression by 2 monoclonal antibodies in pulmonary and non-pulmonary primary tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2010; 18:142-149.
 29. Jerome Marson V, Mazieres J, Groussard O, y cols. Expresión of TTF-1 and cytokeratins in primary and secondary epithelial lung tumours: correlation with histological type and grade. *Histopathology*. 2004; 45:125-134.
 30. Kargi A, Gurel D, Tuna B. The diagnostic of TTF-1, CK 5/6, and p63 immunostaining in classification of lung carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2007; 15:415-420.