



Importancia del Factor-1 de Transcripción Nuclear Tiroideo en el diagnóstico de Adenocarcinoma Metastásico: Estudio inmunohistoquímico de 40 casos

Jorge García Tamayo ¹.

Cathy Hernández ².

Adriana Morales ³.

Eduardo Blasco Olaetxea ⁴.

¹Médico Cirujano - Doctor en Ciencias Médicas. Laboratorio de Patología Molecular Novapath, Caracas novapath@yahoo.com

²Laboratorio de Patología Molecular Novapath

³Médico-Cirujano Laboratorio de Patología Molecular Novapath, Caracas

⁴Instituto de Investigación y Ciencia del Puerto del Rosario, Fuerteventura, Islas Canarias.

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Se estudiaron por métodos histológicos e inmunohistoquímicos 40 casos de tumores metastáticos o de posible origen pulmonar utilizando el Factor 1 de Transcripción Tiroidea (TTF-1) con 23 casos positivos (57%) y 17 casos negativos (43%). Se discute el diagnóstico diferencial de estos casos y se señalan la importancia de TTF-1, en los casos positivos y en los negativos, para precisar el sitio del tumor primario, pulmón o tiroides y especialmente su utilidad en casos de tumores metastáticos de origen desconocido.

PALABRAS CLAVE: Inmunohistoquímica, TTF -1- adenocarcinoma metastático, tumor primario pulmonar.

VALUE OF THYROID TRANSCRIPTION FACTOR -1 IN THE DIAGNOSIS OF METASTATIC ADENOCARCINOMA: IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF 40 CASES

SUMMARY

Histologic and immunohistochemical studies of metastatic tumors or of probably pulmonary origin were performed in 40 patients using Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1). In 32 cases (57%)TTF-1 was positive and in 17 cases (43%) the results were negative. The differential diagnosis and the importance of TTF-1 in distinguishing primary or metastatic tumors from the lungs and the thyroid, or from other primary sites of unknown origin is pointed out.

INTRODUCCIÓN

TTF-1 es una proteína de transcripción nuclear expresada por un gen de la familia NKx 2 que se identifica en las células epiteliales embrionarias del pulmón y de la glándula tiroides (1, 2). TTF-1 se ha utilizado con fines diagnósticos ya que es detectado inmunohistoquímicamente en carcinomas de la tiroides y del pulmón (3, 4, 5).

En un trabajo reciente sobre la inmunohistoquímica del cáncer metatásico, utilizando queratinas de diverso peso molecular y otros anticuerpos, señalamos que el pulmón es el sitio más probable como asiento de un tumor primario en 7/15 casos con metástasis (MT) ganglionares y en 12/17 con MT extraganglionares,(6). Este hecho refuerza el concepto de que cuando se desconoce el sitio del tumor primario, es el pulmón el sitio donde más frecuentemente se detecta el cáncer (7, 8).

En este trabajo, seleccionamos 40 casos de cáncer metatásico en los cuales se utilizó el anticuerpo TTF-1 con la intención de arribar a una conclusión diagnóstica. Hacemos una evaluación del inmunomarcaje con diferentes anticuerpos y de las ventajas de la utilización del factor de transcripción nuclear tiroideo TTF-1 para el diagnóstico de los tumores metastáticos de probable primario pulmonar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Material y métodos

Los 40 casos estudiados en este trabajo fueron recibidos para su estudio histológico e inmunohistoquímico en el Laboratorio de Patología Molecular NOVAPATH, en Caracas, Venezuela, entre junio y diciembre del año 2003 y de enero a abril del año 2004.

El material se recibió ya incluido en parafina. Se hicieron cortes de dos a tres micras y se procesaron por métodos de rutina y finalmente se tiñeron con hematoxilina y eosina, y se

examinaron con un microscopio de luz.

Después de la evaluación diagnóstica y cotejados los datos clínicos, se decidió en cada caso hacer el estudio inmunohistoquímico utilizando TTF-1 y otros anticuerpos de acuerdo con el diagnóstico diferencial planteado. En algunos casos, antes del estudio inmunohistoquímico, se realizó la coloración de PAS con el reactivo de Schiff usando la digestión con diastasa para la detección del glicógeno. Los cortes de dos a tres micras, fueron hechos en un micrótomo rotatorio y recogidos en láminas sialinizadas o recubiertas con Poli-L-lisina, previo bloqueo de la peroxidasa endógena con peróxido de hidrógeno-metanol. Se utilizó para la recuperación antigénica una solución de citrato de sodio a pH 6, en una olla de presión dentro de un horno de microondas para elevar la temperatura a 100°C durante varios minutos. Se usó como cámara húmeda un sistema de capilaridad de la casa Shandon y el revelado se hizo con el sistema de LSAB+System HRP de DAKO.

El anticuerpo monoclonal contra TTF-1 fue de DAKO y se utilizó en una dilución de 1:40. Otros anticuerpos usados también fueron de DAKO a las diluciones correspondientes: Queratina 7, Queratina 20, EMA, CEA, Queratina AE1-AE3, Queratina 34Beta E12, Calretinina, Receptores de Estrógenos y de Progesterona, Antígeno Prostático Específico, Enolasa Neuronal Específica, Sinaptofisina, Vimentina, Proteína S100, Tiroglobulina y HEP.

RESULTADOS

De los 40 casos estudiados con TTF-1, 23 de ellos (57%) resultaron positivos y 17 (43%) resultaron negativos.

En las Tablas #1 y #2 se demuestran estos resultados.

En los casos positivos a TTF-1, el origen de los tumores fue metastático en 18 casos y primarios pulmonares en 5 casos. Se seleccionaron un carcinoma neuroendocrino primario del pulmón y un carcinoma neuroendocrino metastático a un ganglio, ambos TTF-1 positivos, para discutir los aspectos relacionados con los tumores de células pequeñas y grandes del pulmón, ya que no se le hace de rutina TTF-1 a los carcinomas neuroendocrinos del pulmón. La demostración del caso # 025-04 señala los anticuerpos que se utilizan para estas neoplasias.

En los casos positivos a TTF-1 se hizo el diagnóstico de tumor primario en la glándula tiroides en tres casos de ADC MT , uno en la pleura y dos en ganglios linfáticos. La localización de las metástasis en los casos positivos a TTF-1 se observan en la Tabla #3.

Los casos negativos a TTF-1 fueron 17/40 (43%). Llamó la atención que las MT estuvieron muchas veces relacionadas con la cavidad abdominal; 6 casos en el epiplón, un tumor MT retroperitoneal, otro en ovarios, una MT en pleura (metástasis de un Ca de mama) y una MT cerebral (LOE frontal que correspondió a un Mesotelioma). Los detalles sobre la localización más precisa de las MT en los casos negativos está expresada en la Tabla #2.

Resumimos brevemente los resultados de algunos casos TTF-1(+) y (-), para mostrar los hallazgos inmunohistoquímicos con diversos anticuerpos en los mismos.

Nº caso	edad	sexo	Diagnóstico	Localización	Origen
1-525-03	70	M	ADC MT	Occipital	PULMÓN
2-619-03	68	F	ADC MT	Pleura	PULMÓN
3-697-03	47	M	ADC MT	Cerebro	PULMÓN
4-780-03	50	F	ADC MT	Pleura	PULMÓN
5-825-03	53	F	ADC de Células claras.	(P)	PULMÓN
6-907-03	45	F	ADC MT (papilar)	Ganglio	TIROIDES
7-025-04	68	F	ADC con diferenciación NE.	(P)	PULMÓN
8-027-04	68	M	ADC poco diferenciado.	(P)	PULMÓN
9-091-04	55	F	ADC MT	Médula ósea	PULMÓN
10-100-04	59	F	ADC MT	Cuerpo vertebral	PULMÓN
11-162-04	63	M	ADC MT	Mediastino	PULMÓN
12-183-04	71	M	ADC MT	Cerebro (fosa post)	PULMÓN
13-201-04	67	F	ADC MT (papilar)	Pleura	TIROIDES
14-234-04	49	M	ADC MT	Ganglio supraclavicular	PULMÓN
15-258-04	51	M	ADC MT	Pleura	PULMÓN
16-268-04	44	F	ADC del pulmón.	(P)	PULMÓN
17-283-04	70	F	ADC papilar.	(P)	PULMÓN
18-295-04	43	M	ADC MT	Ganglio axilar	PULMÓN
19-297-04	57	M	Ca NE MT	Ganglio cervical	PULMÓN
20-352-04	71	M	ADC MT	Hígado	PULMÓN
21-418-04	29	F	ADC MT	Ganglio supraclavicular	PULMÓN
22-419-04	30	M	ADC MT	Ganglio supraclavicular	PULMÓN
23-488-04	57	F	ADC MT	Ganglio torácico	TIROIDES

Tabla 1

Casos Positivos con TTF-1
Novapath, 2003-2004

Nº caso	edad	sexo	Diagnóstico	Localización	Possible origen
1-502-03	70	M	ADC MT	en ganglio cervical	¿Páncreas?
2-566-03	62	F	ADC MT	LOE frontal	MESOTELIOMA
3-681-03	47	F	ADC MT	pared abdominal	¿Vesícula biliar?
4-696-03	54	M	ADC MT	Ganglio inguinal	¿Riñón?
5-712-03	77	M	ADC MT	Epiplón	¿Páncreas?
6-724-03	58	M	ADC MT	Epiplón	¿Colon?

7-754-03	62	F	ADC MT papilar	Epiplón mayor	¿Ovario o mama?
8-778-03	56	M	ADC MT	Epiplón	¿Páncreas?
9-808-03	67	F	Ca MT poco diferenciado	retroperitoneo.	¿Cervix?
10-972-03	60	F	ADC MT	Ganglio supraclavicular	¿Mama?
11-082-04	77	F	ADC MT papilar	Pared abdominal	OVARIO
12-179-04	59	M	ADC MT	Retroperitoneo	¿Mama?
13-181-04	68	F	ADC MT	Pleura y Epiplón.	¿Pánc -Ves.B- Estom?
14-220-04	62	F	ADC MT	Pleura	MAMA
15-271-04	73	F	ADC MT	Ganglio pericarotídeo	¿Pánc -Ves.B- Estom?
16-389-04	?	F	ADC MT	Epiplón	
17-439-04					

Tabla 2

Casos Negativos con TTF-1
Novapath, 2003-2004

Ganglios linfáticos	7 casos
Pleura	4 casos
Huesos	3 casos (Reg. Occipital. Cuerpo vertebral. Médula ósea).
Cerebro	2 casos
Mediastino	1 caso
Hígado	1 caso

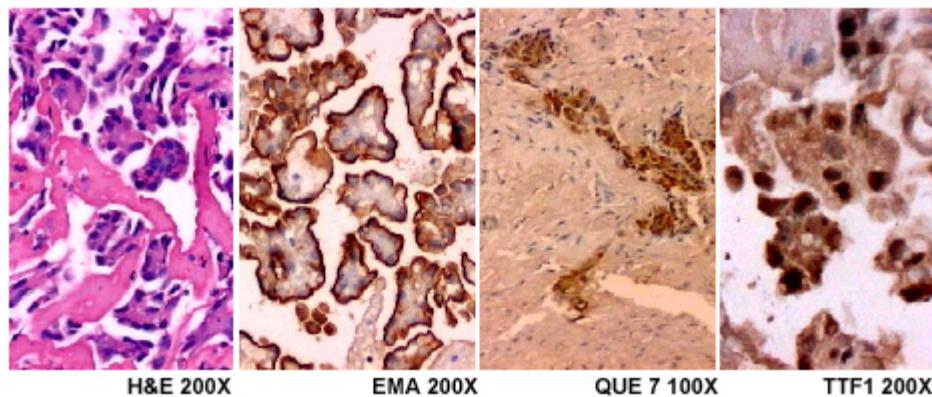
Tabla 3

Localización de las MT en casos positivos con TTF-1
Novapath, 2003-2004

Ejemplos de casos positivos a TTF-1

Caso N° 780-03

Mediante la técnica de Avidina-Estreptavidina y utilizando el método de recuperación de antígenos se realizó la investigación de Queratina 7, Queratina 20, Antígeno Epitelial de membrana (EMA), Calretinina, TTF y CEA. Se observó inmunomarcaje con TTF1, CEA y Queratina 7 en las células tumorales. Los demás anticuerpos resultaron negativos.

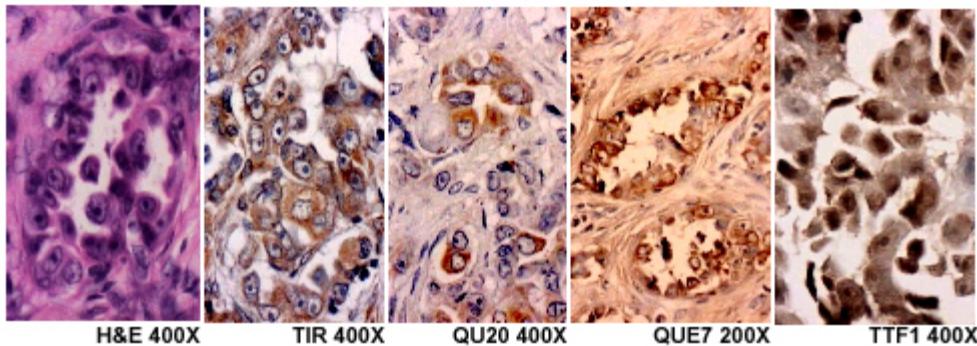


Caso N° 780-03

Diagnóstico
Pleura: ADENOCARCINOMA METASTÁSICO DE PULMÓN

Caso N° 907-03

Se realizó la investigación de Antígeno Epitelial de membrana (EMA), Queratina 20, Queratina 7,CEA, TTF-1(Factor de Transcripción tiroidea) , Vimentina y Tiroglobulina. Se observó inmunomarcaje con la Tiroglobulina en las células neoplásicas, igualmente se vio inmunomarcaje con Queratina 7 y 20, con EMA y con CEA en las células tumorales. Los demás anticuerpos resultaron negativos. TTF-1 inmunomacó los núcleos de las células neoplásicas.

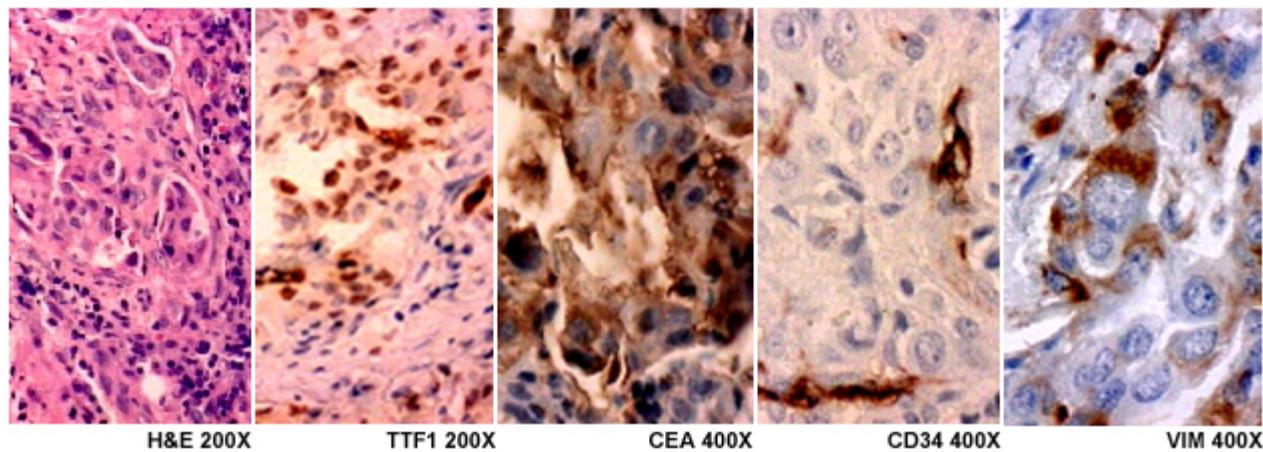


Caso N° 907-03

Diagnóstico
Ganglio supraclavicular izquierdo: CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES, METASTÁSICO

Caso N° 234-03

Se realizó la investigación de Vimentina, CD34, TTF-1 y CEA. Se pidieron Queratina 7 y 20 pero se desprendieron durante la recuperación. Se observó inmunomarcaje con TTF-1 y con CEA en las células tumorales. Se observó positividad citoplasmática en el tumor para la Vimentina. Los demás anticuerpos resultaron negativos.

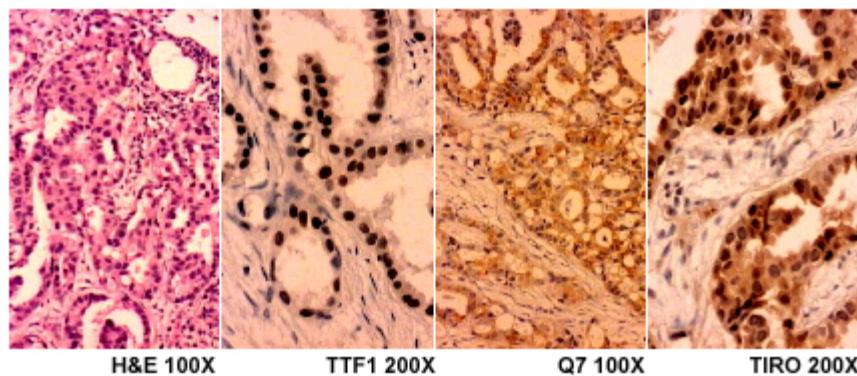


Caso N° 234-03

Diagnóstico
Ganglio supraclavicular: ADENOCARCINOMA DEL PULMÓN, METASTÁSICO

Caso N° 488-04

Se realizó la investigación de Queratina 7, Receptores de Estrógeno y Progesterona, TTF1, Tiroglobulina y Vimentina. Se observó inmunomarcaje con TTF1 en los núcleos de las células tumorales y en citoplasma con Q7 y Tiroglobulina. Los demás anticuerpos resultaron negativos.



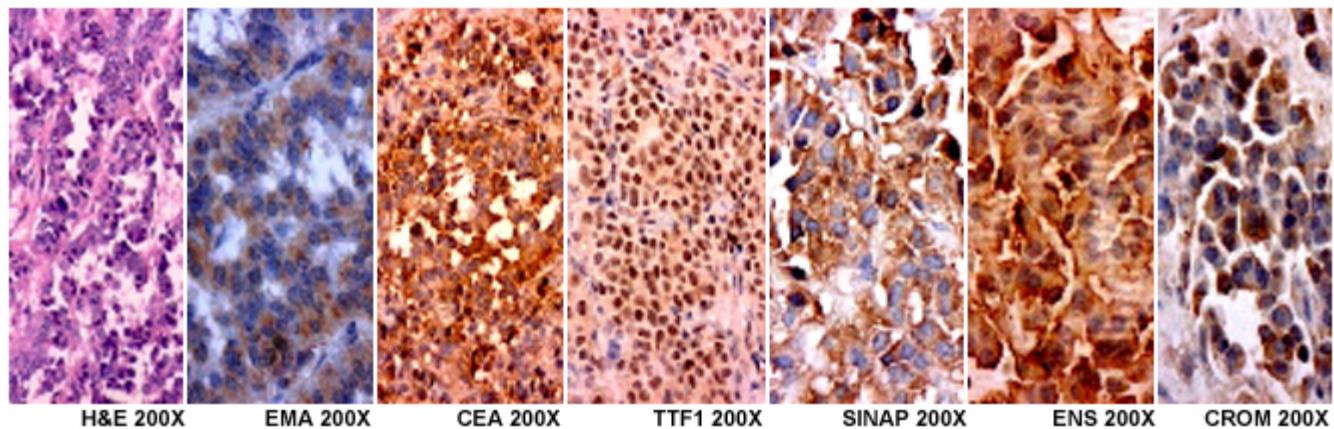
Caso N° 488-04

Diagnóstico
Referido como ganglio torácico: ADENOCARCINOMA DE TIROIDES, METASTÁSICO

NOTA: El inmunomarcaje positivo con TTF1 y Tiroglobulina, con negatividad para RE y RP, señalan a la glándula Tiroides como sitio del primario.

Caso N° 025-04

Se realizó la investigación de Queratina AE1/AE3, Queratina 7, Antígeno Epitelial de membrana (EMA), CEA, Vimentina, Enolasa, Cromogranina, TTF1 y Sinaptofisina. Se observó inmunomarcaje con la Enolasa, Queratina AE1/AE3, EMA, CEA, Sinaptofisina, TTF1, Cromogranina y con Queratina 7 en las células tumorales. Los demás anticuerpos resultaron negativos.



Caso N° 025-04

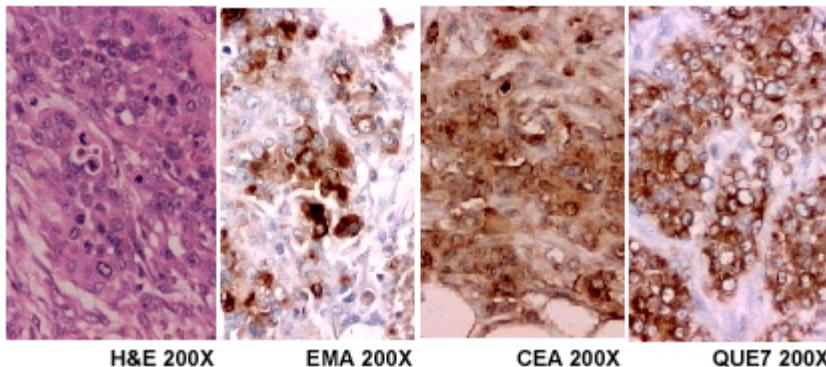
Diagnóstico

Lóbulo pulmonar inferior izquierdo: ADENOCARCINOMA CON DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA

Ejemplos de casos negativos a TTF-1

Caso N° 778-03

Se realizó la investigación de Queratina 7, Queratina 20, Antígeno Epitelial de membrana (EMA), CEA, Hep y TTF1. Se observó inmunomarcaje con Queratina 7, EMA y CEA en las células tumorales. Los demás anticuerpos resultaron negativos.



Caso N° 778-03

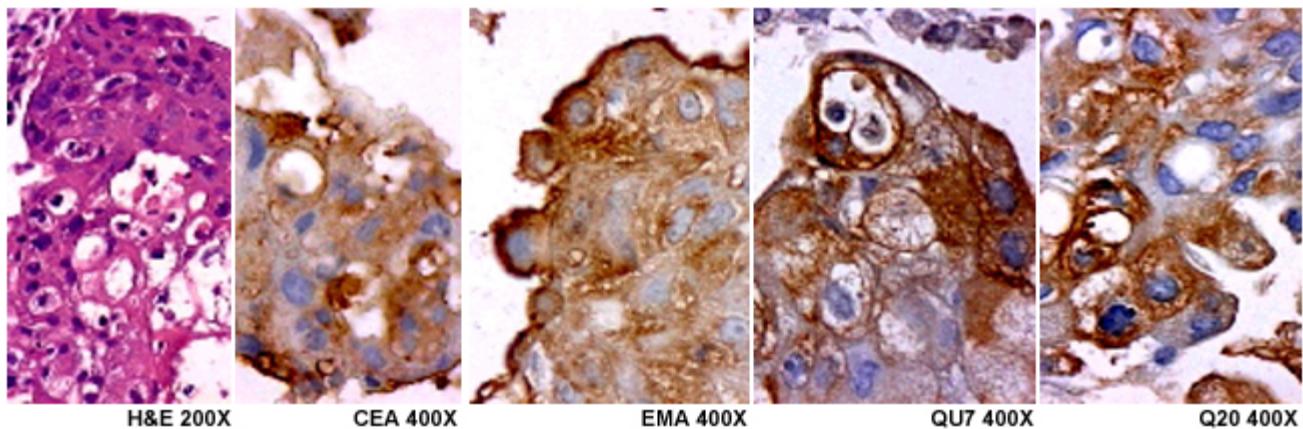
Diagnóstico

Epiplón: ADENOCARCINOMA METASTÁSICO

NOTA: La positividad para EMA, CEA y Queratina 7 sugieren como sitio de tumor primario al páncreas aunque no debe descartarse el pulmón a pesar que el TTF1 resultó negativo. Solo en un 76% de los casos el TTF-1 es + en tumores del pulmón.

Caso N° 181-04

Se realizó la investigación de Queratina 7 y 20, y Antígeno Epitelial de membrana (EMA), CEA, TTF-1, Calretinina y Vimentina. Se observó inmunomarcaje con la Queratina 20 y 7, CEA y EMA en las células tumorales. Los demás anticuerpos resultaron negativos



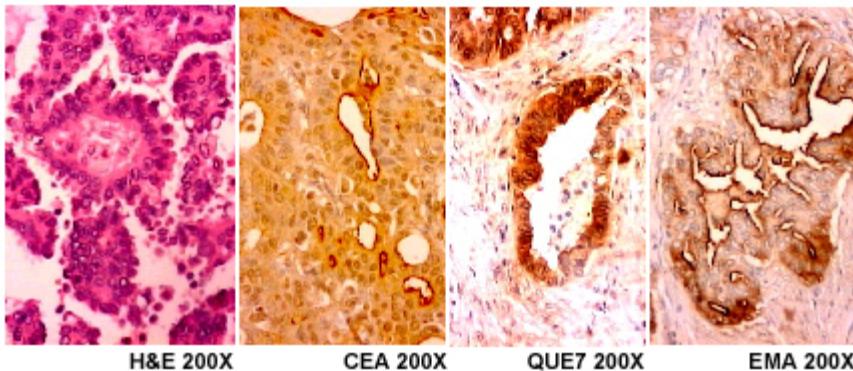
Caso N° 181-04

Diagnóstico

Referido como pleura: ADENOCARCINOMA, METASTÁSICO

NOTA: La positividad para Queratina 7 y 20 con negatividad para TTF-1, sugiere el páncreas (65%) como sitio del tumor primario. La posibilidad de vesícula,(40%), estómago (32%) y pulmón (11%), no pueden descartarse.

Caso N° 389-04



Caso N° 389-04

Diagnóstico

Referido como tumor de epiplón: ADENOCARCINOMA METASTÁSICO

NOTA: En esta paciente sin información sobre su edad, la IHQ demuestra que el primario no debe estar ni en el pulmón o el tiroides (TTF-1 negativo), ni es de ovario o endometrio (RE y RP negativos),y la negatividad para Vimentina y para Calretinina descarta el diagnóstico de Mesotelioma. La posibilidad de un primario en páncreas con queratina 20 negativa, puede considerarse también.

DISCUSIÓN

TTF-1 es una proteína de transcripción nuclear expresada por el gen de la familia NKx 2, la cual se expresa selectivamente en las células del diencéfalo embrionario y en las células

embrionarias y maduras del pulmón y de la glándula tiroides. La expresión de este gen, aunque no es necesaria para el inicio del primordio del pulmón y de la tiroides, se sabe que influye en el desarrollo y la morfogénesis de ambos órganos (9). Desde un punto de vista funcional, TTF-1 interviene en la activación de los genes de la tiroglobulina y la tiroperoxidasa en las células foliculares tiroideas y en el pulmón, en los genes que codifican las proteínas A, B y C del surfactante pulmonar, así como también de las proteínas de las células Claras del alvéolo pulmonar (10). El Factor 1 de Transcripción Nuclear Tiroideo ha resultado bastante específico para ser utilizado en el inmunomarcaje de los tumores de origen pulmonar, especialmente en los adenocarcinomas no mucinosos y en los tumores de células redondas.

Los tratamientos modernos antineoplásicos, han conducido al aumento de la sobrevida de los pacientes con cáncer, y cada vez más se ha estimulado el interés por el dilema frecuente del verdadero origen de los tumores solitarios o múltiples en el pulmón. El valor de la inmunohistoquímica para esclarecer el diagnóstico de tumores pulmonares en pacientes tratadas por cáncer de mama, es un ejemplo muy frecuente de esta situación (11).

Las ventajas de la inmunohistología para diagnosticar los tumores metastáticos en sitios extrapulmonares, se favorecen con el Factor de Transcripción Nuclear (TTF-1) capaz de inmunomarcar los núcleos de al menos el 76 % de los casos de tumores de origen pulmonar.

Es evidente que en las MT, ganglionares o extraganglionares, el diagnóstico preciso del tumor primario puede ser difícil (6), y es un hecho cierto que en los tumores del parénquima pulmonar, tampoco es fácil diferenciar un adenocarcinoma (ADC) primario del pulmón de un tumor metastático. El ADC del pulmón puede infiltrar la pleura y simular un Mesotelioma maligno, como también es posible que ambas neoplasias se originen simultáneamente. Por todas estas razones, el tema del ADC pulmonar, primario o metastásico vs Mesotelioma ha sido objeto de especial atención y existen numerosos estudios que han aplicado la inmunohistoquímica para precisar estos diagnósticos (12, 13, 14). En nuestra serie sólo un caso negativo a TTF-1 fue diagnosticado como Mesotelioma (# 566-03) utilizando EMA, la Queratina 7 y la Calretinina. Ordoñez, recientemente ha utilizado el TTF-1 para diferenciar los carcinomas neuroendocrinos pulmonares de los no pulmonares y demostró que el 96% de estos tumores, cuando son de origen pulmonar son positivos al TTF-1, mientras que solo 4 de 54 tumores de células redondas pequeñas extrapulmonares resultaron positivos a TTF-1(15).

En el heterogéneo grupo de los llamados Carcinomas de Células Grandes del Pulmón, se sabe desde hace muchos años que ellos pueden exhibir diferentes patrones de diferenciación, glandular, epidermoide, o neuroendocrina, y existen evidencias tanto ultraestructurales como inmunohistoquímicas (16,17,18). Uno de los principales avances de la inmunohistoquímica en este campo, ha sido el uso de queratinas de diferente peso molecular para diagnosticar diferentes tipos de carcinomas (6,19). Cuando se examinan las queratinas por la Tabla de Moll en los dos grupos I y II (20), las queratinas de alto peso molecular se pueden observar en las células basales y parabasales del epitelio bronquial y pueden ser reconocidas por el anticuerpo 34 Beta E12. La queratina 34 Beta E12, reconoce las queratinas de alto peso molecular 1,5,10 y 14 y en el aparato respiratorio inmunomarca las células de reserva de los bronquios por lo que ha resultado útil para identificar los tumores de células pequeñas y basaloides del pulmón (21). Ya hemos señalado que TTF-1 es positivo en los carcinomas

neuroendocrinos (15), y la queratina 34 BetaE12 se ha usado igualmente para identificar componentes no neuroendocrinos en carcinomas neuroendocrinos de células grandes y carcinomas basaloïdes del pulmón (22). La positividad para TTF-1 en los tumores pulmonares de Células Grandes ha sido descrita en tumores primarios y metastáticos, aunque en un porcentaje menor que la conocida para los ADC del pulmón y para los carcinomas neuroendocrinos (23).

Entre los 40 casos estudiados en nuestro trabajo, seleccionamos un solo caso de carcinoma del pulmón con diferenciación neuroendocrina (# 025-04), simplemente para destacar el hecho de que estos tumores de células redondas pequeñas son positivos a TTF-1 y que esta situación, puede ser de alguna utilidad en casos de carcinomas indiferenciados metastáticos a ganglios en los cuales se sospeche el origen pulmonar de los mismos, como se demostró en otro de nuestros casos (# 297-04). Al revisar los 40 casos, más de la mitad de ellos, 23, fueron positivos a TTF-1 (57%) con negatividad observada en 17 casos (43%). Tres de los tumores positivos eran de origen tiroideo, lo cual obliga a estar atentos a esta eventualidad y a utilizar la Tiroglobulina de ser necesario para precisar entre un origen pulmonar o tiroideo con tumores positivos a TTF-1 (Casos # 201-03, 907-03 y 488-04), especialmente esta situación debe plantearse en los carcinomas papilares. Debemos insistir en la necesidad de estudiar la presencia de TTF-1 siempre en casos de ADC papilar, para discriminar entre las MT de tiroides y las MT de ovario, del pulmón y/o eventualmente de mama. Se sabe que los ADC con micropapilas tienen peor pronóstico, tanto en la mama (24), como en el pulmón (25,26) o en el ovario (27). La descripción de un ADC papilar primario de pulmón, como lo demostramos en uno de nuestros casos (# 283-04), coincide con lo descrito en el 74% de los tumores pulmonares, que pueden mostrar áreas papilares, pero también es sabido que las micropapilas no muestran un tallo conjuntivo fibrovascular y por lo tanto, éstas, con peor pronóstico, deben siempre diferenciarse de las verdaderas papilas (25,28).

En algunos casos de tumores pulmonares o de MT, positivas a TTF-1, las células neoplásicas mostraron atipias y cierto pleomorfismo, lo cual puede llegar a sugerir el diagnóstico de carcinosarcoma; en uno de ellos (# 234-04) con positividad para la Vimentina, por lo que este diagnóstico se planteó en un tumor metastático a un ganglio supraclavicular. Debemos estar atentos a la escasa presencia de anticuerpos positivos en estos tumores, ya que la variante sarcomatosa del Mesotelioma maligno muestra una marcada disminución de los epitopes para la detección inmunohistoquímica de los mismos en el componente sarcomatoide (29). Por ello, es necesario en estos casos de tumores pleomórficos, evaluar todos los criterios clínicos y patológicos al estudiar los resultados del inmunomarcaje (30). En la clasificación de la OMS para los tumores del pulmón, estos tumores de aspecto pleomórfico se clasifican con las siglas CPSS y debe plantearse el estudio inmunohistoquímico por la posible confusión de los carcinomas sarcomatoides y los verdaderos sarcomas, con los carcinomas pleomórficos primarios o metastáticos. En todas estas situaciones, la presencia de TTF-1 y de la Queratina 7 fueron determinantes para hacer el diagnóstico y contribuyeron a darle apoyo a la teoría citogenética de la metaplasia para explicar el origen del cáncer pulmonar.

Finalmente, es interesante destacar algunos datos sobre los 17 tumores que resultaron negativos a TTF-1 y sobre la ayuda que la inmunohistoquímica ofreció para el diagnóstico de los mismos. Generalmente, la combinación de queratina 7 y 20, con otros anticuerpos como

Antígeno Prostático Específico, Receptores de Estrógenos y de Progesterona, Antígeno Carcinoembrionario (CEA), Proteína S100, Calretinina, HEP y Tiroglobulina, sirvieron para proponer un sitio de origen del tumor primario diferente al pulmón o a la glándula tiroides. Uno de los casos presentados (# 778-03) se apoya en el porcentaje de casos de tumores pulmonares que resultan no obstante negativos a TTF-1 (23%) para plantear la posibilidad de un primario pulmonar a pesar de la negatividad para TTF-1. Algunos ejemplos de estas situaciones de difícil diagnóstico debieron apoyarse en los porcentajes que describen diversos trabajos de investigación para los sitios de tumor primario más frecuentes, y se muestran con fotografías de varios casos que presentamos por separado con los Resultados.

REFERENCIAS

1. Ikeda K, Clark JC, Shaw-White JR, Stahlmann MT, Boutell CJ, Whitsett JA. Gene structure and expresión of human thyroid transcription factor-1 in respiratory epithelial cells. *J Biol Chem* 1995, 270: 8108-8114.
2. Whitsett JA, Glasser SW. Regulation of surfactant protein gene transcription. *Biochem Biophys Acta* 1998, 1408: 303-311.
3. Fabbro D, Di Loreto C, Beltrami CA, Belfiore A, Di Lauro R, Damante G. Expresión of thyroid-specific transcription factors TTF-1 and PAX-8 in human thyroid neoplasms. *Cancer Res* 1994, 54: 4744-4749.
4. Fabbro D, Di Loreto C, Stamerra O, Beltrami CA, Lonigro R, Damante G. TTF-1 gene expresión in human lung tumors. *Europ J Cancer* 1996, 32 A: 512-517.
5. Di Loreto C, Di Lauro V, Puglisi F, Damante G, Favor D, Beltrami CA. Immunocytochemical expresión of tissue specific transcription factor-1 in lung carcinoma. *J Clin Pathol* 1997, 50: 30-32.
6. García Tamayo J, Hernández C. La inmunohistoquímica en el cáncer metastático. *Vitae Academia Biomédica Digital*, 2002, Vol 14. <http://caibco.ucv.ve/Vitae/VitaeCatorce/Articulos/AnatomiaPatologica/>
7. Shih LY, Chen TH, Lo WH. Skeletal metastasis from occult carcinoma. *J Surg Oncol* 1992, 51: 109-113.
8. Leonard RJ, Nystrom JS. Diagnostic evaluation of patients with carcinoma of unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 1993, 20: 244-250.
9. Kimura S, Ward J, Minoo P. Thyroid-specific enhancer-binding protein/thyroid transcription is not required for initial specification of the thyroid and lung primordia. *Biochimie* 1999, 81: 321-327.
10. Zhang L, Withsett J, Stripp B. Regulation of Clara cells secretory protein gene transcription by thyroid factor -1. *Biochem Biophys Acta* 1997, 1350: 359-367.
11. Raab SS, Berg LC, Swanson PE, Wick MR. Adenocarcinoma in the lung in patients with breast cancer. Apospective analysis of the discriminatory value of immunohistology. *Am J Clin Pathol* 1993, 100:27-35.
12. Bedrossian CW, Bonsib S, Moran C. Differential diagnosis between mesothelioma and adenocarcinoma: a multimodal approach based on ultrastructure and immunocytochemistry. *Sem in Diag Pathol* 1992, 9: 124-140
13. Hasleton P, King J. Malignant pleural Mesothelioma. *Curr Diag Pathol* 1999, 5: 991-1005

14. **García Tamayo J, Hernández C.** Algunas consideraciones sobre la inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial entre Mesotelioma y Adenocarcinoma. *Vitae Academia Biomédica Digital*, 2002, Vol 13, <http://caibco.ucv.ve/Vitae/VitaeTrece/Articulos/AnatomiaPatologica/>
15. **Ordoñez 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.
16. **McDowell EM, McLaughlin JS, Merrenyl D,K, Kieffer RF, Harris CC.** The respiratory epithelium.V. Histogenesis of lung carcinomas in the human. *J Nat Cancer Inst* 1978, 61:587-606.
17. **Churg A.** The fine structure of Large Cell undifferentiated carcinoma of the lung. *Human Pathology* 1978, 9: 143-156.
18. **García Tamayo J.** Aspectos ultraestructurales de la patología tumoral. *Invest Clin* 1982, 3: 123 - 215.
19. **Chu PG, Wu E, Weiss LM.** Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol* 2000, 13: 962 - 972.
20. **Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R.** The catalog of human cytokeratins: pattern of expression in normal epithelia, tumor and culture cells. *Cell* 1982, 31: 11 - 24.
21. **Wieneke J, ThompsonL, Weing B.** Basaloid squamous cella carcinoma of the sinonasal tract. *Cancer* 1999, 85:841-854.
22. **Sturm N, Lantuejoul S, Laverrie MH, Papotti M, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E.** Thyroid Transcription Factor 1 and Cytokeratins 1,5,10,14 (34B E12) expresión in Basaloid and Large-Cell Neuroendocrine carcinomas of the lung. *Human Pathol* 2001, 32:n918-925.
23. **Kauffmann O, Dietel M.** Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology* 2000, 36:415-420.
24. **Nassar H, Wallis T, Andea A y col.** Clinicopathologic analysis of invasive micropapillary differentiation in breast carcinoma. *Mod Pathol* 2001, 14: 836-841.
25. **Miyoshi T,Satch Y,Okomura S,Nakagawa K y col.** Early stage lung adenomas with micropapillary pattern. A distinct pathology marker for a significantly poor prognosis. *Am J Surg Pathol* 2003, 27: 101-109.
26. **Amin MB, Tamboli P, Merchant SH y col.** Micropapillary component in lung adenocarcinoma: a distinctive histologic feature with possible prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 2002, 26: 358-364.
27. **Bell KA, Sehdev S, Kurman RS.** Redefined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2001, 25: 419-432.
28. **Silver SA, Askin FB.** True papillary carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 1997, 21:43-51.
29. **Lucas DR, Pass HI, Madan SK y col.** Sarcomatoid mesothelioma and its histological mimics: a comparative immunohistochemical study. *Histopathology* 2003, 42:270-279.
30. **Rossi G, Cavazza A, Sturm N, Migaldi M y col.** Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements. A clinicopathologic and ultrastructural study of 75 cases. *Am J Surg Pathol* 2003, 27:311-324.

