



Artículo de Investigación

Expresión de p53 en ovario y trompa uterina de tumores malignos epiteliales primarios del ovario

Ovary and fallopian tube expression of p53 in primary epithelial ovarian cancer

Rafael Parra-Medina MD^{a,b}
Edgardo Yaspe MD^a
Diana Hernández MD^a
Diana Marcela Sánchez MD^a
Lina Marulanda MD^a
José Fernando Polo MD^a

^aServicio de Patología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

^bDivisión de Investigaciones. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la mutación en el gen TP53 se ha asociado con la oncogénesis de los tumores de ovario tipo II. Se ha propuesto que las mutaciones de p53 se inician en las células de la trompa uterina y después migran al ovario. El objetivo de este estudio es establecer la frecuencia de la expresión de p53 en ovario y trompa uterina en carcinoma epitelial primario de ovario. **Materiales y métodos:** estudio de corte transversal en tumores primarios epiteliales de ovario. Se evaluó la expresión de p53 por inmunohistoquímica en el ovario y en las trompas uterinas. **Resultados:** se incluyeron 45 pacientes con edad media de 55 años. Se estudiaron 24 casos de carcinomas serosos, 6 endometrioides, 5 mixtos, 3 de células claras, 3 carcinosarcomas, 2 carcinomas mucinosos y 2 indiferenciados. Se observó positividad fuerte y difusa en 68% de los tumores tipo II. En 52 hubo positividad en trompa uterina y ovario, 92% con compromiso bilateral. En 3 de estos casos se reconoció carcinoma intraepitelial tubárico con positividad de p53 en el área tumoral, no tumoral y en el carcinoma seroso. **Conclusión:** como se ha observado en estudios previos, el gen TP53 está involucrado en la oncogénesis de los tumores tipo II y se ha demostrado que existe una relación entre una mutación inicial de p53, seguida por STIL, STIC, evolucionando a un carcinoma seroso de ovario.

Palabras clave: carcinoma de ovario; tumores tipo I-II; p53 signature; TP53.

© 2018 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: diciembre 5 de 2018
Fecha aceptado: marzo 1 de 2019

Autor para correspondencia.
Dr. José Fernando Polo
polonieto@gmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.v28.n1.2019.918

ABSTRACT

Introduction: a TP53 gene mutation has been associated with the oncogenesis of type II ovary tumors. Mutations of the p53 gene in the fallopian tube cells which migrate to the ovary have been proposed as an alternative origin. This study focuses on establishing the frequency of p53 ovary and uterine tube expression in primary epithelial ovarian cancer. **Materials and Methods:** a cross-sectional study on primary epithelial ovarian tumors. Expression of p53 in the ovary and uterine tubes was assessed using immunohistochemistry. **Results:** 45 patients, median age 55 years, were included. Twenty-four (24) cases of serous carcinomas, 6 endometrioid carcinomas, 5 mixed carcinomas, 3 clear-cell carcinomas, 3 carcinosarcomas, 2 mucinous carcinomas and 2 undifferentiated tumors were studied. Positivity was strong and diffuse in 68% of type II tumors. Positivity was detected in the tubes and ovaries in 52 cases, 92% with bilateral compromise. Intraepithelial tube carcinoma was recognized in 3 cases with p53 positivity in the tumor, outside the tumor and in the serous carcinoma. **Conclusion:** as observed in previous studies, TP53 gene is involved in the oncogenesis of type II tumors and a correlation between the initial p53 mutations followed by STIL, STIC progressing to an ovary serous carcinoma has been demonstrated.

Key Words: ovary carcinoma; type I-II tumors; p53 signature; TP53.

© 2018 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es el octavo más común en mujeres. Se estima que a nivel mundial la incidencia es de 295.414 casos, con una mortalidad de 184.799 en 2018.¹ Entre las neoplasias epiteliales se han definido diferentes subtipos como: serosos de alto y bajo grado, mucinosos, endometrioides, células claras, carcinosarcomas, carcinomas mixtos e indiferenciados, cada uno de ellos con diferente patogénesis.² Recientes estudios han propuesto nuevas teorías sobre la carcinogénesis del carcinoma de ovario, categorizando los tumores en tipo I y tipo II. Dentro de los primeros se incluyen el seroso de bajo grado, el endometriode de bajo grado, mucinosos, células claras y transicionales, estos tumores por lo general son indolentes, las lesiones precursoras del ovario han sido descritas y tienden a ser genéticamente estables, con mutaciones en los genes de reparación del DNA, en BRAF, KRAS, Beta-catenina y PTEN; mientras que los tumores tipo II están constituidos por los serosos de alto grado, endometrioides de alto grado, carcinosarcomas y los indiferenciados. Todos estos tumores son clínicamente agresivos, exhiben con frecuencia una alta inestabilidad de mutaciones del gen TP53, las lesiones precursoras no están establecidas y pueden originarse de novo de la superficie ovárica o de la trompa uterina.³⁻⁶

Existen diferentes hipótesis de la carcinogénesis de los tumores epiteliales, una de esas sugiere el origen en la superficie epitelial o en quistes de inclusión posovulatorios formados luego de la ruptura folicular. Esto se asocia con múltiples factores externos que desarrollan cambios metaplásicos y al desarrollo de diferentes tipos celulares (seroso, endometriode, mucinoso, célula clara y transicional).^{5,7}

En los últimos años se ha propuesto que la trompa uterina es una alternativa en la oncogénesis de los carcinomas serosos de alto grado y uno de los genes que intervienen es el TP53.⁸⁻¹²

Cerca de 96% de los tumores serosos de alto grado tienen mutación en el gen TP53,¹³ que se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 17. El producto del gen es una fosfoproteína que interviene en la transcripción y regulación del crecimiento celular. La mutación del TP53 se detecta genéticamente en neoplasias de ovario, induce cambios estructurales en la proteína, lo que la hace estable. El análisis inmunohistoquímico se puede utilizar como un método robusto para inferir la presencia de una mutación TP53 en carcinomas de ovario. Además de un patrón fuerte y difuso de expresión de p53 (mayor de 60%) se asocia comúnmente con una mutación de TP53.^{14,15} Considerando lo anterior, el objetivo de este estudio es establecer la frecuencia de la expresión del marcador de inmunohistoquímica p53 en ovario y trompa uterina de pacientes con diagnóstico de carcinoma epitelial primario de ovario.

MÉTODOS Y MATERIALES

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en donde se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico de cáncer epitelial de ovario de alto y bajo grado. Para determinar el tipo histológico se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹⁶ El estudio fue desarrollado en los hospitales de San José e Infantil Universitario de San José de Bogotá DC. Colombia, en el período comprendido entre 2009 y 2015. Se tomaron datos del registro del servicio de patología disponibles para diligenciar los formatos de recolección, incluyendo dentro de las variables: edad, tipo histológico, subtipo histológico,

grado histológico, lateralidad, expresión de p53 y marcación de p53 en ovario y trompa uterina. Se revisaron las láminas de hematoxilina/eosina por dos patólogos oncólogos (EY, DH) de manera independiente, para evaluar el diagnóstico y escoger el corte histológico de mejor calidad donde el tumor fuese más representativo. Se seleccionaron cortes del tumor de ovario y de la trompa uterina, se escogieron un máximo de 4 láminas por caso con su respectivo bloque de parafina en los cuales se realizó el estudio de p53 por inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales de ratón, utilizando el kit *Thermo Scientific p53 SP5™, Lab visión Corporation*, de acuerdo con la especificación dada por el fabricante y los protocolos del servicio. Las técnicas utilizadas en el procesamiento de los tejidos fueron estandarizadas para fines de validez y calidad. Cada muestra tenía un control positivo y negativo.

Los resultados en el ovario fueron categorizados según su marcación nuclear (ausente 0, débil +, fuerte ++) y expresión nuclear en 500 núcleos (ausente 0; parche 1% -19%; focal 20%-59%; difuso 60-100%). En trompa uterinas se evaluó considerando ausente 0, débil < 75% y fuerte >75% (en los casos débiles y fuertes se complementó con Ki 67, considerando como positivo $\geq 10\%$).^{17,18} Los resultados fueron digitados en una base de datos en excel y analizadas en el programa estadístico stata 13®.

Este trabajo fue aprobado por el comité de ética en investigación con seres humanos de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, el cual fue considerado sin riesgo dado que fue una revisión de historias clínicas.

RESULTADOS

Se incluyeron 70 pacientes con diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario, 25 fueron excluidas por ausencia de bloques de parafina. Se realizó el estudio en 45 casos. En 36 casos (80%) el espécimen se acompañó de trompa uterina para su evaluación. La edad promedio de presentación de las pacientes fue de 55 años (RIQ 31-82).

TUMORES DE OVARIO

Se evaluaron carcinomas serosos (53.3%), endometrioides (13.3%), de células claras (6.7%), mucinosos (4.4%), carcinosarcomas (6.7%), carcinomas mixtos (11.1%) y carcinomas indiferenciados (4.4%) (**tabla 1**). Así mismo el acuerdo diagnóstico entre los patólogos fue 93%, en tres casos no hubo acuerdo entre los evaluadores, estos desacuerdos fueron resueltos por un tercer patólogo oncólogo.

De los 24 tumores serosos 23 fueron carcinomas serosos papilares de alto grado y uno seroso micropapilar (bajo grado). El grado histológico fue: 35 carcinomas de alto grado, 9 de bajo

grado y uno de alto y bajo grado. 10 casos fueron de lateralidad derecha (ocho de alto grado y dos bajo), 13 casos izquierdos (9 de alto grado y 4 bajo) y 20 casos bilaterales (17 de alto grado y 3 bajo) En 2 casos no se determinó lateralidad siendo 1 caso de alto grado y otro de bajo grado (**tabla 1**).

Tabla 1. Características de los pacientes

Variable	Total (n:45)
Edad	55 años (RIQ 31-82)
Tipo histológico	Carcinomas serosos: 24 (bajo grado: 1, alto grado: 23)
	Carcinomas endometrioides: 6 (bajo grado: 3, alto grado: 3)
	Tumores mixtos: 5
	Carcinoma de células claras: 3
	Carcinosarcomas: 3
	Carcinomas mucinosos: 2
	Indiferenciados: 2
Lateralidad	Derecha: 10
	Izquierda: 13
	Bilaterales: 20
	No determinada: 2

En el estudio de IHQ se observó expresión fuerte y difusa en 25/45 casos, 19 (86%) casos correspondían a carcinomas serosos papilares de alto grado (14 con compromiso bilateral), uno de carcinoma células claras (con compromiso bilateral), uno de carcinoma endometrioide de alto grado y un caso de carcinoma indiferenciado. Tres presentaron expresión débil y focal (un caso de carcinoma mucinoso, un endometrioide de bajo grado y uno de células claras) (**tabla 2**).

Tabla 2. Expresión de p53 en tumores de ovario (n: 25)

Tipo de tumor	Características de IHQ (n)
Seroso papilar de alto grado	Fuerte y difusa (n:19) (14 bilaterales)
Células claras	Fuerte y difusa (n:1) (Bilateral); Débil y focal (n:1)
Carcinoma endometrioide de alto grado	Fuerte y difusa (n:1) (Bilateral)
Carcinoma indiferenciado	Fuerte y difusa (n:1) (Bilateral)
Carcinoma endometrioide de bajo grado	Débil y focal (n:1)
Mucinoso	Débil y focal (n:1)

TROMPAS UTERINAS

En total se analizaron 66 trompas uterinas (15 casos bilaterales), en 22 se reconoció positividad del marcador p53 (12 casos, 10 bilaterales) (**tabla 3**). En todos excepto en un caso de tumor mixto se observó positividad en el tumor de ovario.

Por morfología se reconocieron tres casos no equívocos de carcinoma intraepitelial tubárico seroso (STIC), en donde se confirmó en uno de ellos (p53 positivo y Ki 67 positivo), los otros dos casos corresponden a lesión intraepitelial tubárica serosa (STIL).

En los tres casos de carcinoma intraepitelial tubárico se observó positividad de p53 en el epitelio tumoral y en tejido no neoplásico. Dos casos presentaron sobreexpresión con positividad fuerte y difusa (un seroso papilar de alto grado con carcinoma intraepitelial tubárico y un carcinoma indiferenciado). Siete casos presentaron sobreexpresión fuerte y focal, todos carcinomas serosos papilares de alto grado (dos de ellos con carcinoma intraepitelial tubárico), un caso con expresión fuerte y en parche (carcinoma seroso de alto grado), y dos con expresión débil y en parche (un carcinoma de células claras y un carcinoma mixto).

Tabla 3. Expresión de p53 en trompas uterinas de tumores de ovario (n:12)

Tipo de tumor	Características de IHQ (n)
Seroso papilar de alto grado	Fuerte y difusa (n:1)*; Fuerte y focal (n:7)*; Fuerte y en parche (n:1)
Carcinoma indiferenciado	Fuerte y difusa (n:1)*
Carcinoma mixto	Débil y en parche (n:1)¶
Carcinoma de células claras	Débil y en parche (n:1)*

* Compromiso bilateral de trompas uterinas. ¶ Negatividad en el tumor ovario.

DISCUSIÓN

El cáncer epitelial de ovario es un grupo heterogéneo con diferentes características morfológicas y moleculares. Diversas teorías han intentado explicar el origen de la célula neoplásica de los diferentes subtipos tumorales de ovario, considerando que la morfología no es propia del ovario y que asemejan a la trompa uterina, endometrio, tracto gastrointestinal, endocervix o vejiga. Por tal motivo, se ha propuesto que los carcinomas serosos, endometrioides y de células claras son derivados de la trompa uterina y/o del endometrio.⁵

Varios estudios han demostrado la relación que existe entre las neoplasias primarias del ovario y el inicio tumoral desde la trompa uterina, en especial en los serosos de ovario.^{5,8-12,19,20} Se ha propuesto que el desarrollo tumoral se inicia con la implantación de células neoplásicas en la trompa uterina en el contexto de pacientes con mutaciones de BRCA.^{21,22} Posterior a esto se desarrolla el STIL seguido de STIC evolucionando a un carcinoma seroso de ovario.^{5,10,20} Los STIC se caracterizan por tener positividad nuclear fuerte para p53 (>75%, principalmente en la fimbria) y un índice de proliferación celular Ki 67 \geq 10%.^{8,23-25} Se han propuesto algoritmos diagnósticos para confirmar los STIL y STIC (tabla 4).^{17,18} Kindelberger y col.¹⁰ encontraron mutaciones de p53 en 5 de 5 casos con carcinoma intraepitelial tubárico concurrente con carcinomas serosos de ovario. En nuestro estudio observamos 3 de 3 casos de STIC con carcinoma seroso de ovario de alto grado, además había expresión de P53 en el tejido no neoplásico de la trompa uterina de estas pacientes, resultados que también se han reportado previamente en pacientes con mutación en BRCA.²⁶ Se ha observado positividad de la lesión displásica en 67% y en el tejido no neoplásico de 20 a 32%.²⁵ La expresión de p53 en

Tabla 4. Algoritmo para el diagnóstico del STIL y STIC

Morfología	IHQ	Diagnóstico
No equivoco para SITC	p53 (+). Ki 67: alto	STIC
	p53 (+). Ki 67: bajo	STIL
	p53 (-). Ki 67: alto	STIL
	p53 (-). Ki 67: bajo	STIL
Sospecha para SITC	p53 (+). Ki 67: alto	STIC
	p53 (+). Ki 67: bajo	STIL
	p53 (-). Ki 67: alto	STIL
	p53 (-). Ki 67: bajo	Normal/Reactivo
No sospechoso para SITC	p53 (+). Ki 67: alto	STIL
	p53 (+). Ki 67: bajo	p53 signature
	p53 (-). Ki 67: alto	Normal/Reactivo
	p53 (-). Ki 67: bajo	Normal/Reactivo

Tabla adaptada de la referencia: Munakata S, Yamamoto T. Incidence of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) by algorithm classification in serous ovarian tumor associated with PAX8 expression in tubal epithelia: a study of single institution in Japan. *Int J Gynecol Pathol.* 2015 Jan;34(1):9-18.

epitelio normal (también conocido como p53 signatures) puede reconocerse en epitelio aparentemente benigno o en lesiones precursoras de la trompa uterina.^{23,25}

También encontramos sobreexpresión en las trompas uterinas de 12 casos, 11 de ellos con expresión en el ovario (9 carcinomas serosos de alto grado y 2 indiferenciados) y 10/11 con compromiso bilateral (tabla 3). Estos hallazgos reafirman la relación que existe entre una mutación inicial de p53 signature de la trompa uterina siguiendo por un carcinoma intraepitelial tubárico y terminando con un carcinoma seroso de ovario y/o pélvico.²³

Los tumores de ovario tipo II son clínicamente agresivos, exhiben alta inestabilidad de mutaciones del gen TP53. Nuestros resultados son consistentes con la literatura publicada.³⁻⁵ Encontramos expresión fuerte y difusa de p53 en 21/31 de los tumores tipo II (carcinomas serosos de alto grado (n: 19), endometrioides de alto grado (n: 3) y carcinomas indiferenciados (n: 3)). Todos estos tumores tenían alto grado nuclear, 15/21 eran bilaterales (14 serosos papilares, uno endometrioide de alto grado y uno indiferenciado), y además 9/10 con compromiso bilateral tenían sobreexpresión en ovario y trompa uterina (8 serosos papilares de alto grado y uno indiferenciado).

Mientras que en los tumores tipo I se encontró positividad de p53 en 4/8, un solo caso mostró expresión fuerte y difusa en ovario, este fue un carcinoma de células claras con compromiso bilateral. Los otros 3 mostraron expresión débil y focal (carcinoma de células claras, endometrioide de bajo grado y carcinoma mucinoso). Solo el caso de células claras bilateral tuvo expresión débil y en parches de las trompas uterinas. La sobreexpresión de p53 en carcinomas de células claras no es infrecuente, se ha visto que en 18% hay positividad > 50%.²⁷ En el carcinoma de células claras del endometrio la positividad de p53 ocurre en el tercio de las pacientes y los casos con expresión fuerte y difusa son clínicamente más agresivos,²⁸ como nuestro caso. La baja expresión de p53 no es indicativo de mutación del gen p5315, como lo es de esperar en tumores tipo I.3-5

Una de las limitaciones del presente trabajo fue no contar con el estudio de mutación en el gen BRCA. En la población colombiana se han identificado mutaciones en 15.6 a 24.5%.^{29,30} Además, no se consideraron otras variables clínico-patológicas con impacto pronóstico, ni tampoco se evaluó el Ki67. Sin embargo, observamos que 68% de los tumores tipo II (peor pronóstico) tuvieron mutación de p53 y 71% cursaron con compromiso bilateral. Este estudio nos permite concluir, como lo han demostrado publicaciones previas, que la mutación en TP53 está involucrada en la oncogénesis de los tumores tipo II, además que existe una relación entre una mutación inicial de p53 en epitelio sano de la trompa uterina que evoluciona a un carcinoma seroso de ovario.

FINANCIACIÓN

Este trabajo fue realizado con la financiación de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524.
2. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology.* 2011 Aug;43(5):420–32.
3. Shih I-M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 2004 May;164(5):1511–8.
4. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: type I and type II. *Biomed Res Int.* 2014;2014:934261.
5. Kurman RJ, Shih I-M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010 Mar;34(3):433–43.
6. Hernández D, González Y. Carcinomas epiteliales del ovario de alto y bajo grado. *Repert.med.cir2.* 2015;24(2):105–12.
7. Landen CN, Birrer MJ, Sood AK. Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 20;26(6):995–1005.
8. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2006 Feb;30(2):230–6.
9. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol.* 2001 Nov;195(4):451–6.
10. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol.* 2007 Feb;31(2):161–9.
11. Corzo C, Iniesta MD, Patrono MG, Lu KH, Ramirez PT. Role of Fallopian Tubes in the Development of Ovarian Cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 Feb;24(2):230–4.
12. Quartuccio SM, Karthikeyan S, Eddie SL, Lantvit DD, Ó hAinmhire E, Modi DA, et al. Mutant p53 expression in fallopian tube epithelium drives cell migration. *Int J Cancer.* 2015 Oct 1;137(7):1528–38.
13. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011 Jun 29;474(7353):609–15.
14. Singer G, Stöhr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao D-F, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol.* 2005 Feb;29(2):218–24.
15. Yemelyanova A, Vang R, Kshirsagar M, Lu D, Marks MA, Shih IM, et al. Immunohistochemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma: an immunohistochemical and nucleotide sequencing analysis. *Mod Pathol.* 2011 Sep;24(9):1248–53.
16. Kurman, R.J., Carcangiu, M.L., Herrington, C.S., Young RH. WHO Classification of Tumours. IARC WHO Classification of Tumours. 2014.
17. Munakata S, Yamamoto T. Incidence of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) by algorithm classification in serous ovarian tumor associated with PAX8 expression in tubal epithelia: a study of single institution in Japan. *Int J Gynecol Pathol.* 2015 Jan;34(1):9–18.
18. Visvanathan K, Vang R, Shaw P, Gross A, Soslow R, Parkash V, et al. Diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma based on morphologic and immunohistochemical features: a reproducibility study. *Am J Surg Pathol.* 2011 Dec;35(12):1766–75.
19. Carcangiu ML, Radice P, Manoukian S, Spatti G, Gobbo M, Pensotti V, et al. Atypical epithelial proliferation in fallopian tubes in prophylactic salpingo-oophorectomy specimens from BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Int J Gynecol Pathol.* 2004 Jan;23(1):35–40.
20. Diniz PM, Carvalho JP, Baracat EC, Carvalho FM. Fallopian tube origin of supposed ovarian high-grade serous carcinomas. *Clinics.* 2011;66(1):73–6.
21. Piek MJ, Verheijen RHM, Kenemans P, Massuger LF, Bulten H, van Diest PJ. BRCA1/2-related ovarian cancers are of tubal origin: a hypothesis. *Gynecol Oncol.* 2003 Aug;90(2):491.
22. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Kenemans P, Verheijen RH. Tubal ligation and risk of ovarian cancer. *Lancet (London, England).* 2001 Sep 8;358(9284):844.
23. Crum CP. Intercepting pelvic cancer in the distal fallopian tube: theories and realities. *Mol Oncol.* 2009 Apr;3(2):165–70.

24. Leonhardt K, Einkenkel J, Sohr S, Engeland K, Horn L-C. p53 signature and serous tubal in-situ carcinoma in cases of primary tubal and peritoneal carcinomas and serous borderline tumors of the ovary. *Int J Gynecol Pathol*. 2011 Sep;30(5):417–24.
25. Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci MR, Medeiros F, Saleemuddin A, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol*. 2007 Jan;211(1):26–35.
26. Cass I, Holschneider C, Datta N, Barbuto D, Walts AE, Karlan BY. BRCA-mutation-associated fallopian tube carcinoma: a distinct clinical phenotype? *Obstet Gynecol*. 2005 Dec;106(6):1327–34.
27. Min K-W, Park MH, Hong SR, Lee H, Kwon SY, Hong SH, et al. Clear cell carcinomas of the ovary: a multi-institutional study of 129 cases in Korea with prognostic significance of Emil and Galectin-3. *Int J Gynecol Pathol*. 2013 Jan;32(1):3–14.
28. Hoang LN, Han G, McConechy M, Lau S, Chow C, Gilks CB, et al. Immunohistochemical characterization of prototypical endometrial clear cell carcinoma—diagnostic utility of HNF-1 β and oestrogen receptor. *Histopathology*. 2014 Mar;64(4):585–96.
29. Torres D, Rashid MU, Gil F, Umana A, Ramelli G, Robledo JE, et al. High proportion of BRCA1/2 founder mutations in Hispanic breast/ovarian cancer families from Colombia. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Jun;103(2):225–32.
30. Rodríguez AO, Llacuchaqui M, Pardo GG, Royer R, Larson G, Weitzel JN, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations among ovarian cancer patients from Colombia. *Gynecol Oncol*. 2012 Feb;124(2):236–43.

