

## LA INMUNOHISTOQUÍMICA EN EL DIAGNÓSTICO DEL ADENOCARCINOMA DE TROMPAS DE FALOPIO. REPORTE DE UN CASO

SUNANGELA ESCALONA, MARCO REZIC, JOAQUÍN CABRERA, CARMEN SILVA, MARÍA FOO, MIRIAM NARANJO

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO (IVSS), CARACAS, VENEZUELA.

### RESUMEN

**OBJETIVO:** El carcinoma primario de trompa de Falopio una rara neoplasia ginecológica que se diagnostica en menos del 1 %. **MÉTODO:** Paciente femenina de 52 años, refirió metrorragia en mayo de 2013, biopsia de endometrio que concluye: adenocarcinoma seroso papilar, sometiéndose a laparotomía ginecológica en octubre de 2013. **RESULTADOS:** Tumoración bilateral compromete trompas y ovarios, ovario izquierdo de 4,5 cm x 2,5 cm, trompa izquierda de 3,5 cm x 1,7 cm anexo derecho con tumoración de 12 cm x 2cm. Ambas lesiones de aspecto papilar, útero de 7 cm x 6 cm x 4 cm, a la apertura de la pieza operatoria lesión polipoidea de 5 cm con base en fondo y lesión tumoral de 2 cm x 2 cm que infiltra >50 % del miometrio en la cara lateral izquierda hasta istmo uterino, se realiza histerectomía total, ooforosalingectomía, linfadenectomía pélvica y pre-aórtica, toma de biopsias en cavidad abdominal, omentectomía y apendicetomía. La biopsia definitiva reporta adenocarcinoma seroso papilar (G3), probable origen tubárico; compromiso bilateral de la capsula ovárica, cuerpo y cuello uterino, con lavado peritoneal positivo para carcinoma metastásico y apéndice cecal carcinoma neuroendocrino de bajo grado, infiltración hasta la serosa, se solicita inmunohistoquímica con positividad para citoqueratina 7, CA125, WT1, y receptores de estrógenos positivos en 80 %, receptores de progesteronas positivos focal. **CONCLUSIÓN:** Adenocarcinoma bilateral de trompas de Falopio estadio IIA, asociado a carcinoma neuroendocrino de apéndice cecal pT2N0M0, indicándose terapia adyuvante con taxol-carboplatino, quinto ciclo cumplido, con evolución satisfactoria.

**PALABRAS CLAVE:** Trompa de Falopio, cirugía, carcinoma, primario, inmunohistoquímica.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** Primary fallopian tube carcinoma is a rare gynecological malignancy diagnosed in less than 1 % of genital cancers. **METHOD:** Case of 52 years old female patient, who referred metrorrhagia in May of 2013, they perform endometrial biopsy that concluded: serous papillary adenocarcinoma, undergoing gynecological laparotomy in October 2013. **RESULTS:** The stressing as findings: Bilateral tumor involving tubes and ovaries, the left ovary of 4.5 cm x 2.5cm, the left tube 3.5 cm x 1 cm, cavity and right annex with 12 cm x 2cm tumor. Both lesions of papillary appearance, uterus 7 cm x 6 cm x 4cm, the opening of the operative part injury polypoid 5 cm based on background and tumoral lesion of 2 cm x 2cm that infiltrates > 50 % of the myometrium in the left side face up to uterine isthmus, total hysterectomy, ooforosalingectomy, preaortic and pelvic lymphadenectomy, biopsy in abdominal cavity, omentectomy and appendectomy is performed. The final biopsy reports papillary serous adenocarcinoma (G3), probable origin tubal; bilateral commitment of it capsule ovarian, body and cervix, with positive peritoneal lavage for carcinoma metastatic and appendix cecal neuroendocrine carcinoma of low grade, infiltration to the serosa, prompted immunohistochemistry with positivity for cytokeratin 7, CA125, WT1, and 80 %, focal positive progesterone's receptor, positive estrogen receptors. **CONCLUSION:** Bilateral tubal of the fallopian stage IIA adenocarcinoma associated with neuroendocrine carcinoma of ceca appendix pT2N0M0, indicating adjuvant therapy with Taxol, carboplatin, fifth cycle complied, with satisfactory evolution.

**KEYWORDS:** Fallopian tube, surgery, primary, carcinoma, immunohistochemistry

---

Recibido: 16/07/2016 Revisado: 15/09/2016

Aceptado para publicación: 22/11/2016

Correspondencia: Dra. Sunangela Escalona Ba. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Urb. Los Castaños,

---



---

Calle Alejandro Calvo Lairt, PB. El Cementerio, Caracas, Venezuela. Tel: 04166012078 E-mail: draescalona@gmail.com

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l carcinoma primario de trompa de Falopio (CPTF) es una rara neoplasia ginecológica que se diagnostica 0,14 % a 1,8 % de los cánceres genitales<sup>(1-3)</sup>. Se presenta en mujeres de 18 a 88 años de edad, la edad más frecuente de aparición es entre los 40 y 65 años, y la edad media es de 55 años y raramente es bilateral<sup>(4-6)</sup>. CPTF fue descrito por primera vez por Reynaud en 1847<sup>(7,8)</sup>. Los estudios de población han demostrado que la incidencia media es de 3,6 por millón de mujeres por año<sup>(8,9)</sup>.

La verdadera incidencia del CPTF puede, sin embargo, haber sido subestimada<sup>(2)</sup>, como resultado de un diagnóstico incorrecto de patología de ovario, durante la cirugía inicial o el examen microscópico, porque el aspecto histológico de estas neoplasias es indistinguible<sup>(10-12)</sup>. El CPTF se asocia con enfermedad inflamatoria pélvica, infertilidad, salpingitis tuberculosa y endometriosis tubárica<sup>(13,14)</sup> mientras que la multiparidad parece tener un efecto protector<sup>(1)</sup>. Los porcentajes de supervivencia global estos pacientes son generalmente bajos, y oscilan entre el 22 % y el 57 %<sup>(11,15,16)</sup>.

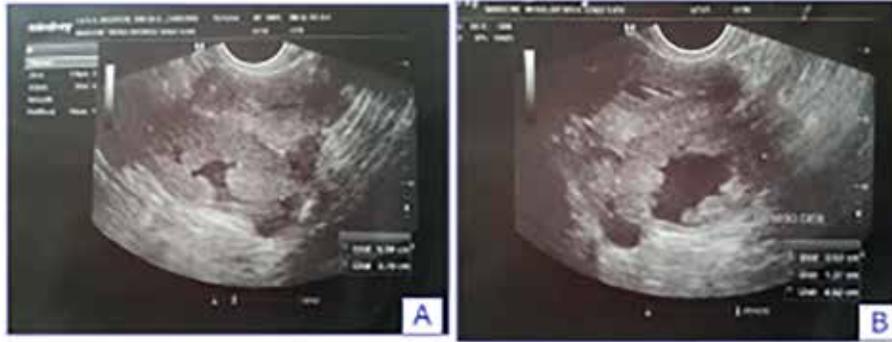
Con respecto a los casos reportados en nuestro país hasta la actualidad, existen un total de 10 casos descritos; en cuarenta años (1948-1988) se habían reportado 8 casos, en 1991 en una revisión realizada en el Servicio de Ginecología del Hospital Oncológico Padre Machado 1975 y 1988 se publicaron 5 de estos casos<sup>(17)</sup> y posteriormente Calderaro y col.<sup>(18)</sup> en 1995, reportaron un caso tratado en el Hospital Oncológico Padre Machado, mientras que el mismo autor, publica en el año 2004 un nuevo caso<sup>(19)</sup>.

A pesar de la rareza de esta patología, cada día se suman herramientas que permiten realizar el diagnóstico, puesto que se cree que su incidencia

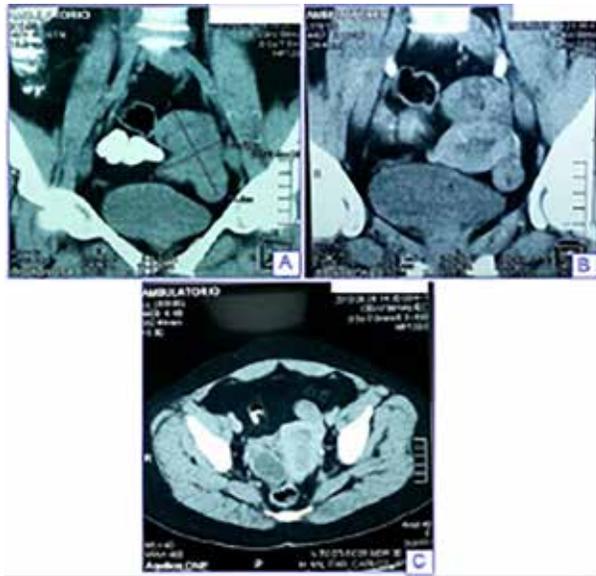
es mayor que la descrita, siendo el objetivo del presente trabajo, realizar una revisión de la literatura para proveer datos y conocimientos que contribuyan a la determinación y manejo oportuno de esta entidad, describiendo además, la conducta en un caso de cáncer de las trompas de Falopio estadio IIA (FIGO 2012), y la utilidad de la inmunohistoquímica en los sitios anatómicos comprometidos para el diagnóstico diferencial de esta patología en estadios avanzados.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 52 años quien refiere dolor pélvico y metrorragia en mayo de 2013 por lo que acude a médico ginecólogo, quien realiza ultrasonido pélvico y en vista de hallazgos de engrosamiento endometrial, asociado a imagen parauterina bilateral por ultrasonido (Figura 1), decide tomar biopsia de endometrio y referir posteriormente al servicio de ginecología de Servicio Oncológico Hospitalario (IVSS), donde se realizan estudios de extensión pertinentes, tomografía de abdomen y pelvis (Figura 2) biopsia institucional y revisión foránea, la citología cervical, concluye: células glandulares atípicas (AGC). Biopsia de endometrio: metástasis de cistoadenocarcinoma papilar seroso, mientras la revisión institucional reporta: adenocarcinoma seroso papilar. Se discute caso el 09 de octubre de 2013 donde se concluye como probable carcinoma de endometrio asociado a tumor pélvico (probable metastásico vs., segundo primario) indicándose realizar laparotomía ginecológica con corte congelado de tumor parauterino, conducta llevada a cabo el día 10 de ese mismo mes, evidenciando como hallazgos: adherencias firmes entre epiplón-asas-útero, ambas trompas uterinas dilatadas y tortuosas, la derecha 12 cm, con lesión que se extiende hasta ovario ipsilateral, corte congelado positivo para tumor epitelial, trompa izquierda dilatada de 3,5 cm aproximado y ovario izquierdo de 4,5 cm x 2,5 cm con lesión que infiltra la cápsula del



**Figura 1.** Ultrasonido pélvico transvaginal.



**Figura 2.** Tomografía axial de abdomen y pelvis: A. Corte coronal. B. Corte axial. C. Corte coronal.

mismo, el útero con dimensiones 7 cm x 6 cm x 4 cm, a la apertura de la pieza operatoria se evidencia lesión polipoidea de 5 cm de longitud con base en fondo de cara posterior y lesión tumoral de 2 cm x 2 cm que infiltra más del 50 % del miometrio en la cara lateral izquierda hasta istmo uterino, se realiza: histerectomía

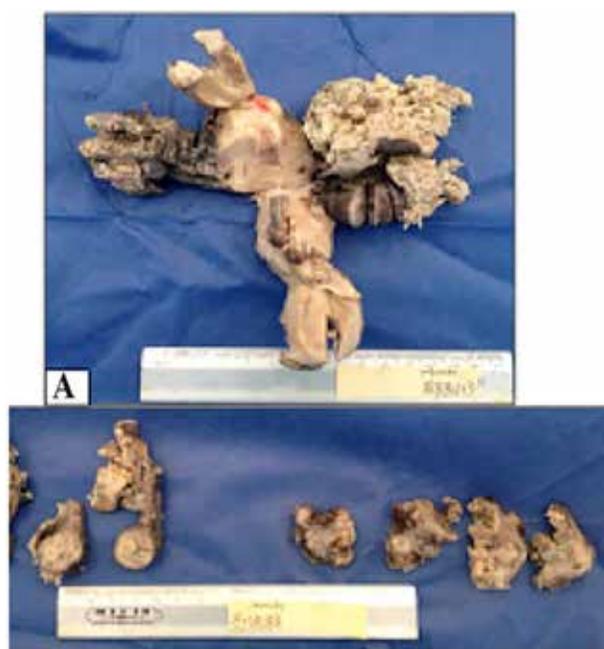
total ooforosalingectomía, linfadenectomía pélvica y pre-aórtica, toma de biopsias en cavidad abdominal, omentectomía y apendicetomía. La biopsia definitiva de anatomía patológica (Figura 3) concluye: lavado peritoneal, bloque celular: positivo para malignidad carcinoma metastásico. Fondo de saco anterior, posterior, correderas parietocólicas izquierda y derecha, hemidiafragma derecho e izquierdo, epiplón, disección iliaca obturatriz (12 ganglios linfáticos), disección pre aórtico (8 ganglios



**Figura 3.** Detalle macroscópico.

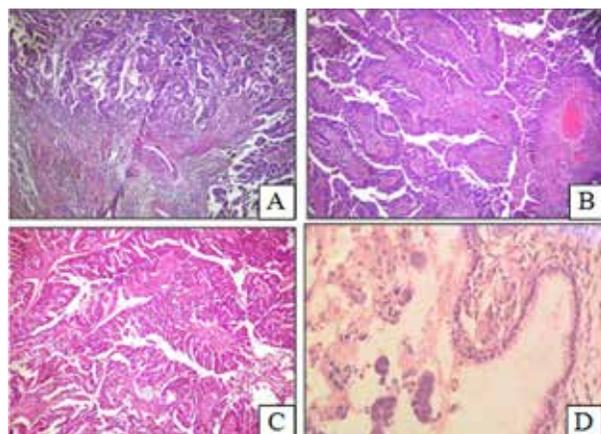
**A.** Útero más anexos vista anterior. **B.** Útero más anexos vista posterior. **C.** Trompa izquierda con lesión de tipo papilar. **D.** Pólipo en fondo uterino.

linfáticos): negativos para malignidad. Apéndice cecal con carcinoma neuroendocrino de bajo grado (bien diferenciado) infiltración tumoral hasta la serosa, recuento mitótico 1 mitosis en 10 campos de 40 X, necrosis ausente, embolismo tumoral vascular linfático no evidente. En la pieza de histerectomía con ooforosalingectomía bilateral (Figura 4 y 5): cuerpo uterino: adenocarcinoma seroso papilar de alto grado, tamaño tumoral: 1,9 cm x 1,4 cm x 0,6 cm, cuernos tubáricos con presencia de tumor bilateral, infiltración tumoral del miometrio: más del 50 % de la pared, patrón de crecimiento polipoide, embolismo tumoral vascular linfático: presente, necrosis tumoral no evidente recuento mitótico alto 13 en 10 campos de 40 X, istmo uterino



**Figura 4.** Tumoración tubárica bilateral

**A.** Útero más anexos, pieza fijada en formol, tumor en la luz tubárica. **B.** Mayor detalle de trompas en luz tubárica.



**Figura 5.** Hematoxilina eosina

**A.** trompa uterina con lesión tumoral de aspecto papilar. **B.** Papilas irregulares con núcleos pleomórficos en trompa uterina. **C.** Complejo papilar con formación de micro papilas en trompa uterina. **D.** Carcinoma seroso papilar metastásico cervical.

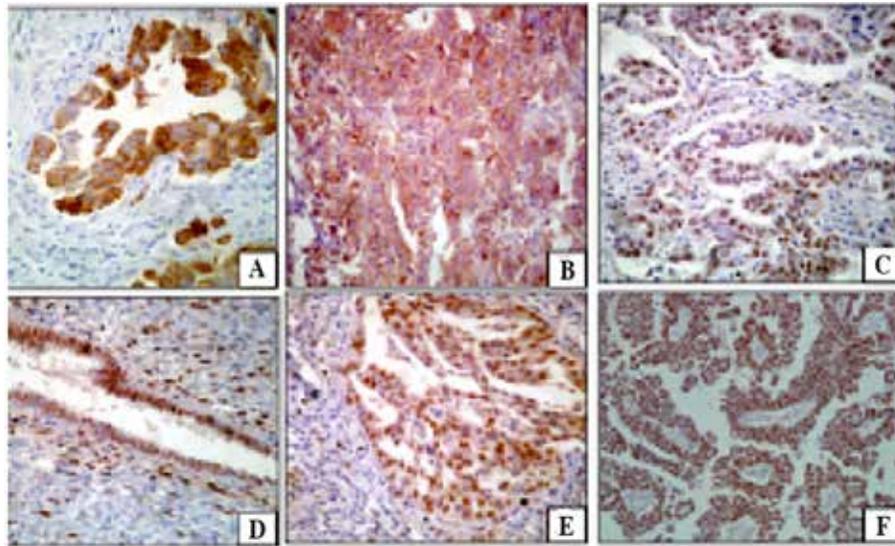
sin evidencia de tumor, patología asociada: pólipo endometrial, leiomiomas intramural. Cuello uterino: adenocarcinoma seroso papilar originándose de la mucosa endocervical con infiltración superficial, patología asociada: pólipo endocervical, parametrios libres de tumor. Anexos derechos e izquierdos (trompa y ovarios bilaterales): adenocarcinoma seroso papilar de alto grado de probable origen túbárico, el tumor infiltra hasta la serosa túbárica con presencia de carcinoma *in situ* túbárico bilateral. Se observa compromiso bilateral de la cápsula ovárica, embolismo tumoral de los vasos linfáticos presentes, tamaño tumoral (sin evidencia de transición tubo ovárica), ovario izquierdo de 4,5 cm x 2,5 cm x 2 cm, trompa izquierda de 3,5 cm x 1,7 cm, anexo derecho con lesión de 12 cm x 2 cm necrosis tumoral extensa.

El 29 de enero de 2014 se indica inmunohistoquímica reportando en trompa

uterina derecha e izquierda y endometrio (Figura 6): positividad para citoqueratina 7, CA125, WT1, y receptores de estrógenos positivos en 80 % y receptores de progesteronas positivos focal, p53 con expresión fuerte y difusa en células tumorales; en cuello uterino: p16 y CEA positivo en células tumorales y vimentina negativo en células tumorales. Se concluye como paciente femenina de 53 años con diagnóstico de carcinoma seroso papilar de alto grado (G3) primario de trompa uterina, bilateral, estadio IIA (Figo 2012) y carcinoma neuro-endocrino de bajo grado en apéndice cecal, se decide en vista de patología tubárica quimioterapia a base de taxol carboplatino, en el cuarto ciclo de tratamiento, con evolución satisfactoria hasta la actualidad.

La tasa de prevalencia baja y la falta de síntomas claros del carcinoma de trompas de Falopio, hace que el diagnóstico clínico final, sea casi imposible sin un estudio histopatológico intraoperatorio y asociándose estudios inmunohistoquímicos que han demostrado su utilidad para resolver muchos de estos casos problemáticos <sup>(20)</sup>.

La variedad de presentación del carcinoma de las trompas de Falopio primario depende en gran medida de sus patrones de propagación, estos están relacionados con el grado de obstrucción de la región tubárica distal. Si el extremo de la fimbria está obstruido por tumor, lesión previa, o infección, los productos de crecimiento del tumor, tales como sangre y líquido seroso,



**Figura 6.** Inmunohistoquímica

**A.** Citoqueratina 7: - **B.** CA125: - **C.** WT1:+ **D.** Receptores de progesterona:+ focal. **E.** Receptores de estrógeno:- 80 % **F.** p53 expresión fuerte y difusa en células tumorales.

## DISCUSIÓN

Una gran variedad de cánceres surgen en la cavidad abdominal, específicamente en el tracto genital femenino. Estos en su mayoría son

reconocidos correctamente a través de tinciones de hematoxilina-eosina, sin embargo, casos ocasionales representan un desafío diagnóstico.

distienden la trompa y se descargan de forma intermitente a través de la vagina (*hidrops tubae profluens*). Si la porción distal de la trompa de Falopio es permeable, el tumor maligno se propaga más fácilmente fuera del extremo distal, lo que resulta en la siembra tumoral de la cavidad peritoneal, ascitis, y el apelmazamiento del epiplón. Por consiguiente, el peritoneo es el sitio más frecuente de diseminación metastásica de la enfermedad tubárica. Sin embargo, la propagación linfática se produce a los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos. De hecho, la metástasis oculta linfática ha sido reportada en aproximadamente 30 % de los pacientes con tumor que macroscópicamente, parecían limitarse a la trompa de Falopio<sup>(21)</sup>. A menudo, es difícil distinguir el carcinoma de las trompas de Falopio primario, del carcinoma peritoneal, ovárico o metastásico. Hu y col., desarrollaron inicialmente criterios patológicos diagnósticos en 1950, para el carcinoma de trompa de Falopio primario. Estos fueron posteriormente modificados por Sedlis y col., en 1978, y son: 1. El tumor principal se debe encontrar en la trompa y surgir del endosalpinx. 2. El patrón histológico reproduce el epitelio papilar de mucosa tubárica. 3. Debe demostrarse la transición entre el epitelio tubárico maligno y no maligno. 4. Los ovarios y el útero son normales o tienen menor afectación que la trompa de Falopio<sup>(21)</sup>.

A pesar de estos criterios establecidos, por requerir la pieza operatoria para aplicarlos, el diagnóstico preoperatorio es poco común, según Riska y Leminen<sup>(7)</sup>, sólo el 4 % de los cánceres de las trompas de Falopio están correctamente diagnosticados antes de la cirugía. De hecho en el caso presentado basado en la historia clínica, el examen físico, histología de biopsias tomadas y la resonancia magnética con contraste, se concluyó como probable carcinoma de endometrio asociado a tumor pélvico (probable metastásico vs., segundo primario), sin embargo, los hallazgos

intraoperatorios, asociados al corte congelado, permitieron la sospecha de esta entidad y tomar la conducta quirúrgica adecuada.

Es importante mencionar que dado datos recientes, donde se indican que la trompa de Falopio es el origen de los carcinomas serosos pélvicos, la evaluación histológica de la respectiva participación de los ovarios y las trompas de Falopio puede no ser suficiente para distinguir entre las etapas avanzadas de la trompa de Falopio y carcinomas de ovario. Y para mayor controversia algunos paneles de anticuerpos, tales como citoqueratina 7 (CK7) o citoqueratina 20 (CK20), son prácticamente las mismos para estas dos patologías<sup>(20)</sup>.

Otros de los puntos controversiales en la actualidad, data de la presencia del carcinoma in situ tubárico, designado como TIC, que permite realizar el diagnóstico de CPTF, sin embargo, se han demostrado en estudios recientes que los TIC pueden estar asociado con carcinomas serosos ováricos, así como con carcinomas peritoneales primarios (CPP)<sup>(22)</sup>. Estos tumores son diagnosticados sin esfuerzo en la presencia de una trompa de Falopio distendida con un gran tumor céntrico, como en el caso presentado. Pero, algunos de ellos, son menos comúnmente reconocidos como PFTC, cuando solo existe la evidencia de un tumor invasivo microscópico o solo un foco de TIC presente, sin que se haya extendido a otros lugares de la cavidad abdominal. Algunos estudios buscan comprender las propiedades biológicas de los tumores que surgen en la porción distal de la trompa de Falopio para distinguirlo de otras entidades. Dos genes supresores tumorales p53 y WT-1 son evaluados, El p53 es un gen supresor tumoral localizado en el brazo corto del cromosoma 17. Las mutaciones de p53 son comunes en muchos cánceres humanos; la sobreexpresión de la proteína p53 se asocia con mal pronóstico en una variedad de cánceres. Las mutaciones del p53 se ven en una gran parte de las pacientes

diagnosticadas con TIC<sup>(23,24)</sup>. El WT-1 es un gen que se detecta sistemáticamente en epitelios germinales normales de ovario y el mesotelio humano. Su expresión inmunohistoquímica se muestra en la mayoría de los carcinomas serosos de ovario, las trompas de Falopio, así como CPP estableciendo como un marcador altamente sensible y específico para tumores de diferenciación mülleriana. En los tumores de trompa de Falopio distal con un origen común de TIC (que incluye PFTC así como subconjunto de CPP); existe una diferencia en los patrones de heterocigocidad en los tumores restantes como PFTC en comparación con los CPP, además se están evaluando la utilización del Gen PAX2, (factor de transcripción expresado en el mesoderma intermedio) que se encuentra en el cromosoma 10q24 para la diferenciación entre el carcinoma seroso de ovario y CPTF pero se requieren más estudios para recomendar su utilización<sup>(25)</sup>.

En este caso la realización de marcadores como el p16, que es una quinasa inhibidora dependiente de ciclina fuertemente expresada en los carcinomas cervicales, busca la diferenciación de carcinomas cervicales de los de etiología serosa, debido a la afectación macroscópica mostrada en esta área<sup>(20)</sup>

## REFERENCIAS

1. Riska A, Leminen A, Pukkala E. Sociodemographic determinants of incidence of primary fallopian tube carcinoma, Finland 1953-1957. *Int J Cancer*. 2003;104(5):643-645.
2. Pectasides D, Pectasides E, Economopoulos T. Fallopian tube carcinoma: A review. *Oncologist*. 2006;11(8):902-912.
3. Baekelandt M, Kockx M, Wesling F, Gerris J. Primary adenocarcinoma of the fallopian tube. Review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 1993;3:65-71.
4. Lin CK, Chang CC, Pan SH, Yu MH. Primary fallopian tube cancer may mimic endometrial malignancy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008;47(2):218-219.
5. Ajithkumar TV, Minimole AL, John MM, Ashokkumar OS. Primary fallopian tube carcinoma. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60(4):247-252.
6. Eddy GL, Copeland LJ, Gershenson DM, Atkinson EN, Wharton JT, Rutledge FN. Fallopian tube carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1984;64(4):546-552.
7. Riska A, Leminen A. Updating on primary fallopian tube carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86:1419-1426.
8. Peters WA 3rd, Andersen WA, Hopkins MP, Kumar NB, Morley GW. Prognostic features of carcinoma of the fallopian tube. *Obstet Gynecol*. 1988;71:757-762.
9. Rosenblatt KA, Weiss NS, Schwartz SM. Incidence of malignant fallopian tube tumors. *Gynecol Oncol*. 1989;35:236-239.
10. Rosen AC, Klein M, Hafner E, Lahousen M, Graf AH, Reiner A. Management and prognosis of primary fallopian tube carcinoma. Austrian Cooperative Study Group for Fallopian Tube Carcinoma. *Gynecol Obstet Invest*. 1999; 47:45-51.
11. Baekelandt M, Jorunn Nesbakken A, Kristensen GB, Tropé CG, Abeler VM. Carcinoma of the fallopian tube. *Cancer*. 2000;89:2076-2084.
12. Henderson SR, Harper RC, Salazar OM, Rudolph JH. Primary carcinoma of the fallopian tube: Difficulties of diagnosis and treatment. *Gynecol Oncol*. 1997;5:168-179.
13. Gadducci A, Landoni F, Sartori E, Maggino T, Zola P, Gabriele A, et al. Analysis of treatment failures and survival of patients with fallopian tube carcinoma: A cooperation task force (CTF) study. *Gynecol Oncol*. 2001;81(2):150-159.
14. Demopoulos RI, Aronov R, Mesia A. Clues to the pathogenesis of fallopian tube carcinoma: A morphological and immunohistochemically case control study. *Int J Gynecol Pathol*. 2001;20:128-132.
15. Obermair A, Taylor KH, Janda M, Nicklin JL, Crandon AJ, Perrin L. Primary fallopian tube carcinoma: The Queensland experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11(1):69-72.
16. Riska A, Alfthan H, Finne P, Jalkanen J, Sorvari T, Stenman UH, et al. Preoperative serum hCGbeta as a prognostic marker in primary fallopian tube carcinoma. *Tumour Biol*. 2006;27:43-49.
17. Briceño W, Spagnuolo L, Palacios P. Adenocarcinoma de trompa de Falopio. *Rev Venez Oncol*. 1991;3(1):35-39.
18. F, Linares C, Palacios P, Orta J. Carcinoma de las

- trompas de Falopio: A propósito de un caso, revisión de la literatura. *Rev Venez Oncol*. 1995;7(3):107-115.
19. Calderaro F, Medina S, Delgado L, Peña J, González H. Carcinoma primario de las trompas de Falopio: A propósito de un caso. Revisión de la literatura. *Rev Venez Oncol*. 2004;16(2):96-102.
  20. Mittal K, Soslow R, McCluggage WG. Application of immunohistochemistry to gynecologic pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(3):402-423.
  21. Kathleen M, David M. En: Lentz G, Lobo RA, Gershenson DM, Vern LK, editores. Fallopian tube and primary peritoneal cancer causes, diagnosis, natural history, and treatment. *Comprehensive Gynecology*. 6ª edición. Mosby EE.UU: Elsevier Health Sciences; 2012.
  22. Folkins AK, Jarboe EA, Roh MH, Crum CP. Precursors to pelvic serous carcinoma and their clinical implications. *Gynecol Oncol*. 2009;113(3):391-396.
  23. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, Parast MM, Hirsch MS, Lee Y, et al., "Serous tubal intraepithelial carcinoma: Its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention." *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4160-4165.
  24. Tong GX, Melamed J, Mansukhani M, Memeo L, Hernandez O, Deng FM, et al. PAX2: A reliable marker for nephrogenic adenoma. *Mod Pathol*. 2006;19(3):356-363.
  25. Chivukula M, Niemeier LA, Edwards R, Nikiforova M, Mantha G, McManus, K, et al. Carcinomas of distal fallopian tube and their association with tubal intraepithelial carcinoma: Do they share a common "precursor" lesion? Loss of heterozygosity and immunohistochemically analysis using PAX 2, WT-1, and P53 markers. *ISRN Obstet Gynecol*. 2011;2011:858647.