



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

**INMUNOEXPRESIÓN DE P57 Y ESTUDIO DE HIBRIDACIÓN IN SITU POR
INMUNOFLUORESCENCIA (FISH) EN MOLAS HIDATIDIFORMES, DE 2012 A 2016 DE
LA DIVISIÓN DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL
GEA GONZÁLEZ".**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

HAYDEE VIRIDIANA MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

TUTOR DE TESIS

DR. ISAIAS ESTRADA MOSCOSO

MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

CIUDAD DE MÉXICO AGOSTO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

AUTORIZACIONES

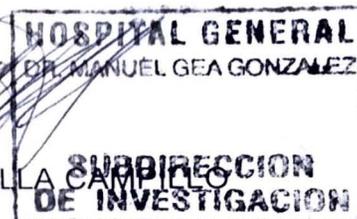


DR. HÉCTOR MANUEL PRADO CALLEROS

DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. PABLO MARAVILLA



SUBDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA



DRA. SARA PARRAGUIRRE MARTÍNEZ

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA



DRA. SARA PARRAGUIRRE MARTÍNEZ

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

Este trabajo de tesis con Número de Registro: 01-61-2018 presentado por la alumna Haydee Viridiana Martínez Hernández se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Isaías Estrada Moscoso con fecha Agosto 2018.

A large, stylized handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke at the end.

Dr. Pablo Maravilla Campillo

A smaller, more compact handwritten signature in blue ink, with a few sharp strokes and a small loop.

Dr. Isaías Estrada Moscoso

AGRADECIMIENTOS

Iniciare con una frase que me gusta recordar; "la única manera de hacer un gran trabajo es amar lo que haces. Como en todos los asuntos del corazón sabrás cuando lo encuentres". Este trabajo que me costo horas de lágrimas, desvelos, angustia, estrés y un sinfín de emociones, la dedico primero que nada a mis padres, que gracias a ellos estoy en donde soy muy feliz. A mi consejero, amigo, confidente y compañero de vida que me escucho en los momentos de alegría, frustración y desesperacion, muchas gracias Aldo. Al gran amigo, profesor, que me guío en este camino del conocimiento, gracias Dr. Isaías, nunca olvidaré todo en lo que me ha apoyado y le estoy eternamente agradecida. Y por último pero muy importante a una persona que quizá me ayudo en gran medida a este trabajo, a desesperarnos juntas, reírnos, enojarnos pero que al final del día y de estos tres años, me ayudó a ser fuerte y a terminar un ciclo más, gracias Dra. Sarita.

ÍNDICE GENERAL.

1. RESUMEN.
2. INTRODUCCIÓN.
3. MARCO DE REFERENCIA.
4. RESULTADOS.
5. DISCUSIÓN.
6. CONCLUSIONES.
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

**INMUNOEXPRESIÓN DE P57 Y ESTUDIO DE HIBRIDACIÓN *IN SITU* POR
INMUNOFLUORESCENCIA (FISH) EN MOLAS HIDATIDIFORMES, DE 2012 A
2016 DE LA DIVISIÓN DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL
GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ".**

Haydee Viridiana Martínez Hernández¹, Isaias Estrada Moscoso².

1. Residente de Anatomía Patológica, Hospital General "Dr. Manuel Gea González".
2. Médico Adscrito a la División de Anatomía Patológica, Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

1. RESUMEN.

Introducción. La mola hidatidiforme es un término usado para un grupo heterogéneo de lesiones relacionadas con el embarazo, en donde se observan placentas anormales con proliferación trofoblástica variable e hidrops vellosa. Existen dos variedades, la mola hidatidiforme completa y la mola hidatidiforme parcial, la clasificación exacta es fundamental para determinar el riesgo real de enfermedad trofoblástica gestacional persistente y la duración del seguimiento clínico. Se recomienda el uso de técnicas auxiliares para refinar el diagnóstico y dar el seguimiento adecuado de las pacientes, una técnica útil es la evaluación por inmunohistoquímica de la expresión p57 que puede utilizarse para un diagnóstico preciso. La hibridación *in situ* con inmunofluorescencia (FISH), es una técnica descrita más recientemente para evaluar restos ovuloplacentarios sospechosos de enfermedad trofoblástica gestacional.

Objetivo general. Describir la inmunoexpresión de p57 y estudio de hibridación *in situ* por inmunofluorescencia (FISH) en molas hidatidiformes de 2012 a 2016 de la división de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

Materiales y métodos. Se revisaron las libretas de quirúrgicos que contaban con laminillas de restos ovuloplacentarios con diagnóstico previo de molas hidatidiformes parcial y completa en mujeres de 14 a 40 años de edad, en el periodo comprendido del 1º de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2016, donde se incluyeron 44 casos.

Resultados. De

los 44 casos que se incluyeron, 32 casos fueron diagnosticados previamente como mola hidatidiforme parcial y 12 casos como mola hidatidiforme completa, se realiza inmunoreacción con p57 a los 44 casos; de los cuales 28 casos se diagnosticaron como mola hidatidiforme parcial y 16 casos como mola hidatidiforme completa, a los 28 casos se les realizó FISH, de los cuales 24 casos fueron concluyentes de mola hidatidiforme parcial y solo 4 no son concluyentes de enfermedad trofoblástica.

Conclusiones. De los 44 casos diagnosticados previamente 32 casos de mola parcial y 12 mola completa, solo 24 casos son verdaderas molas parciales y 16 molas completas. De acuerdo con estudios antes realizados y mencionado previamente, se deben realizar una o más pruebas complementarias para poder diagnosticar de manera más precisa una enfermedad molar del embarazo en mola parcial o completa. Siendo p57 uno de los mejores marcadores para discernir entre una mola parcial y una completa, con el diagnóstico preciso dar a las pacientes una vigilancia, tratamiento y asesoría genética precisa.

2. INTRODUCCIÓN.

La mola hidatidiforme es un término usado para un grupo heterogéneo de lesiones relacionadas con el embarazo, en donde se observan placentas anormales con proliferación trofoblástica variable e hidrops velloso¹. La presencia de genoma paterno en exceso o del genoma materno es fundamental para la etiología genética. Existen dos variedades, la mola hidatidiforme completa y la mola hidatidiforme parcial, la clasificación exacta es fundamental para determinar el riesgo real de enfermedad trofoblástica gestacional persistente y la duración del seguimiento clínico². El riesgo de enfermedad trofoblástica gestacional persistente en molas hidatidiformes completas es de 15-20% y para las molas hidatidiformes parciales es de 0.2-4%³. El riesgo de presentar coriocarcinoma es 1000 veces mayor después de un embarazo molar, en comparación a otro evento obstétrico, el riesgo aumenta si se trata de mola hidatidiforme completa y en casos de edad materna avanzada⁴. La clasificación incorrecta de mola hidatidiforme completa puede conducir a una vigilancia innecesaria y demora en intentar otro embarazo⁵.

La frecuencia de embarazos molares en México es de 2.4 por cada 1000 embarazos. El factor de riesgo mejor establecido es la edad materna, existe una relación entre el riesgo de embarazo molar y los extremos de la edad materna; con un riesgo aumentado de 10 veces en mujeres mayores de 40 años y 1.3 veces en adolescentes. Otros factores predisponentes son la gravidez y uso de anticonceptivos. El embarazo molar previo aumenta el riesgo de presentar un nuevo embarazo molar en futuras concepciones, así como el antecedente de aborto espontáneo, el cual aumenta el riesgo de presentar un embarazo molar de 2 a 3 veces⁴. Clínicamente se presenta con sangrado en el primer trimestre, tamaño uterino excesivo, marcada elevación sérica de la hormona Gonadotropina coriónica humana y ausencia o presencia fetal⁶. El diagnóstico es basado en la clínica e invariablemente en el estudio histopatológico que tiene una alta variabilidad interobservador e intraobservador, siendo la experiencia del patólogo la que influye de manera importante⁷.

En vista de las limitaciones de la evaluación morfológica y de la importancia clínica del diagnóstico preciso, se recomienda el uso de técnicas auxiliares para refinar el diagnóstico y dar el seguimiento adecuado de las pacientes.

Una de ellas es la evaluación por inmunohistoquímica de la expresión p57 que puede utilizarse para un diagnóstico preciso. p57 es el producto génico del gen CDKN1C, es un inhibidor de la quinasa dependiente de la ciclina impreso en alelos maternos y paternos, que se encuentran en el cromosoma 11p15.5. La interpretación de p57 en inmunohistoquímica, se basa en la presencia o ausencia de positividad nuclear en células del citotrofoblasto y células estromales. La mola hidatidiforme completa carece de una contribución genética materna, teniendo ausencia de expresión de p57 en células estromales y del citotrofoblasto, con positividad en células intermedias trofoblásticas. Por el contrario, la mola hidatiforme parcial contienen un complemento cromosómico materno y exhiben una expresión difusa de p57 en células estromales vellosas, citotrofoblasto y células intermedias del trofoblasto⁸.

La hibridación in situ con inmunofluorescencia (FISH), es una técnica descrita más recientemente para evaluar restos ovuloplacentarios sospechosos de enfermedad trofoblástica gestacional. Tiene ventajas sobre citometría de flujo y análisis de imágenes digitales ya que permite la visualización de anomalías cromosómicas en células vellosas individuales. Además, FISH tiene la capacidad de identificar anomalías cromosómicas específicas, como la trisomía 13, la trisomía 16, la trisomía 21, el mosaicismo, y es capaz de determinar el complemento del cromosoma sexual (por ejemplo, XX, XY, XXYY). La capacidad de detectar anomalías cromosómicas específicas depende del número de diferentes sondas FISH utilizadas⁸.

3. MARCO TEÓRICO.

Natalie Banet y cols, realizaron un estudio prospectivo donde se incluyeron 678 casos, se realizó inmunexpresión de p57 y estudio citogenético de acuerdo al algoritmo empleado. La conclusión a la que llegan estos autores es que la correcta clasificación de las molas hidatidiformes con las características morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares es de suma importancia para establecer el riesgo de enfermedad trofoblástica persistente y la asociación con los subtipos de mola parcial y completa⁷.

Triratanacha Surang y cols, evaluaron el rol de la inmunexpresión de p57 en molas hidatidiformes, determinaron la utilidad de p57 para la clasificación de las molas. Evaluaron 139 casos de molas hidatidiformes de enero de 1999 a diciembre del 2011, de los cuales solo se incluyeron 127 casos, 107 casos fueron negativos para p57 y solo 20 positivos, el diagnóstico discordante morfológico e inmunohistoquímico fue identificado solo en 12 casos. La sensibilidad del diagnóstico de mola hidatidiforme completa y parcial únicamente con hematoxilina y eosina fue de 89.7% y 95.0% respectivamente, y especificidad de 95% y 89.7%. Por lo que concluyen que solo el hallazgo histopatológico con tinción de hematoxilina y eosina tiene limitantes en el diagnóstico, por lo que se debe utilizar en la práctica p57 y solo estudio genético como auxiliar para separar mola hidatidiforme parcial de abortos hidrópicos⁹.

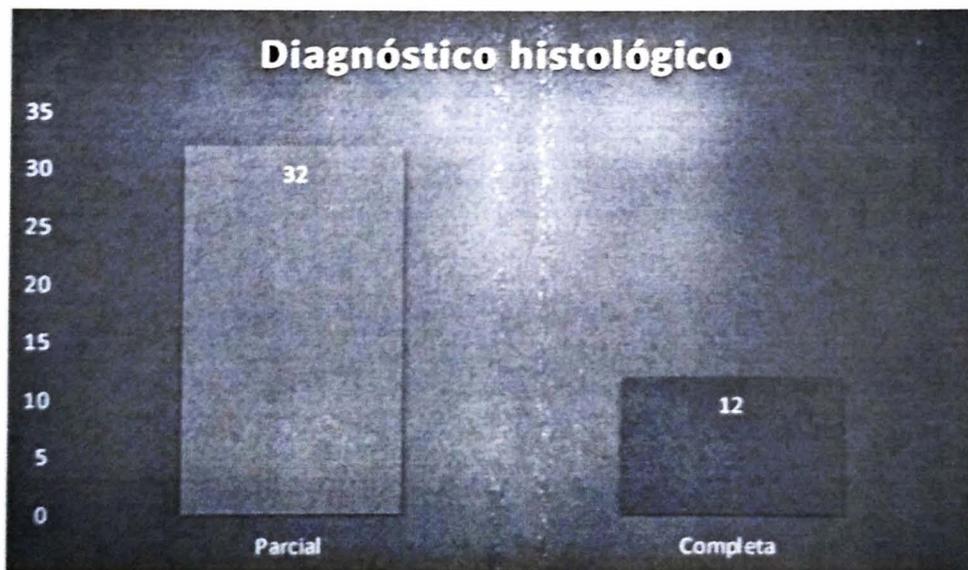
Benjamin R. Kipp y cols, estudiaron a 66 pacientes con productos de la concepción que comparten características histológicas de enfermedad trofoblástica gestacional, en el cual realizaron inmunohistoquímica p57 y compararon estudios de citometría de flujo, análisis de imágenes digitales y FISH. En sus conclusiones mencionan que los productos de la concepción, basadas únicamente en la evaluación histológica es a menudo difícil, y requiere una o más pruebas complementarias para distinguir definitivamente las muestras de mola parcial y mola completa, FISH parece tener la mejor precisión para determinar si una muestra contiene un complemento cromosómico triploide consistente con una mola parcial (PM), también proporciona

información valiosa con respecto a la causa de la pérdida del embarazo para un subconjunto de muestras de abortos hidrópicos. La citometría de flujo y el análisis de imágenes digitales, demuestran limitaciones en su precisión para identificar muestras de mola parcial, pero podrían considerarse sustitutos adecuados de FISH para el diagnóstico de mola parcial en laboratorios que no realizan pruebas de FISH. p57 es un inmunoensayo robusto y bien aceptado que apoya con fiabilidad el diagnóstico de mola completa. Por lo tanto, la combinación de la tinción de p57 junto con FISH parece ser el mejor algoritmo para distinguir de manera confiable aborto hidrópico, mola parcial y mola completa⁸.

4. RESULTADOS.

Se evaluaron 44 estudios de especímenes con diagnóstico de mola hidatidiforme completa y parcial en mujeres de entre 14 a 48 años que se realizaron en el periodo comprendido de 2012 a 2016 en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

De los 44 casos estudiados se incluyó el diagnóstico histopatológico previo, realizado con tinción convencional de hematoxilina y eosina. De los cuales 32 (73%) casos se diagnosticaron como mola hidatidiforme parcial y 12 (27%) casos como mola hidatidiforme completa. En la gráfica 1, se muestran los casos de acuerdo al tipo de mola y al diagnóstico histopatológico por hematoxilina y eosina.



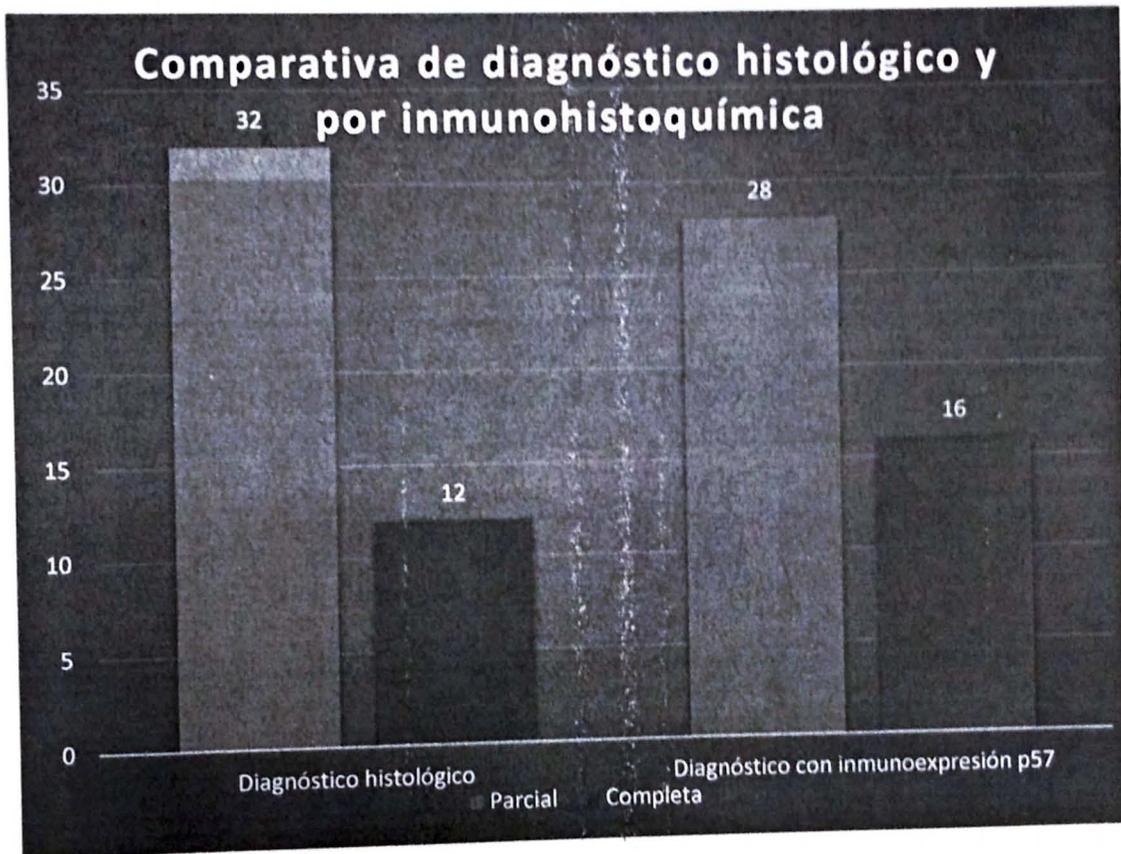
Gráfica 1.

Se realizó inmunohistoquímica con el anticuerpo p57 a los 44 casos para separar molas hidatidiformes completas y parciales, se evaluó la positividad nuclear en células estromales vellosas, citotrofoblasto y sinciotrofoblasto en >10% de las células para molas hidatidiformes parciales y la negatividad en >10% para molas hidatidiformes completas. De los cuales se obtuvo resultado de 28 (63.6%) casos como mola hidatidiforme parcial y 16 (36.4%) casos de mola hidatidiforme completa.

En la tabla 1, se muestran las diferencias entre el diagnóstico emitido previamente por método convencional y el diagnóstico con inmunopresión de p57. Gráfica 2, comparativo de diagnóstico histológico y por inmunohistoquímica.

Tipo de mola	Diagnóstico histológico	Diagnóstico con Inmunopresión p57
Parcial	32	28
Completa	12	16
Total Casos	44	44

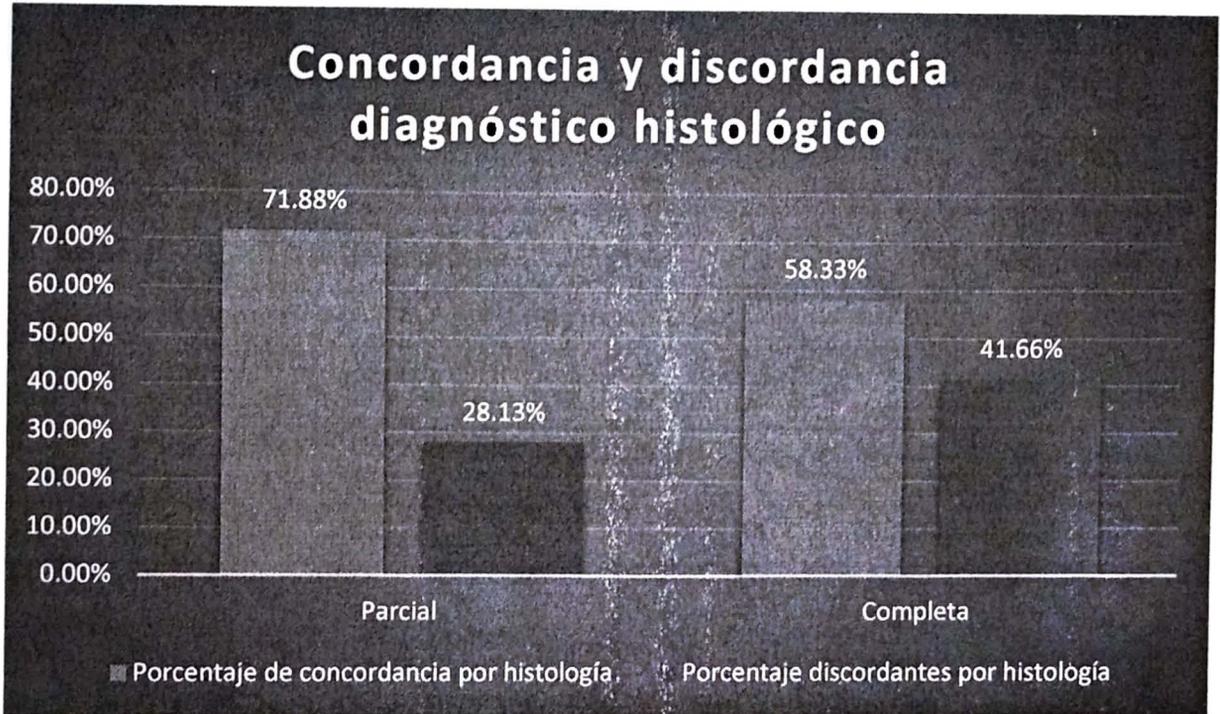
Tabla 1



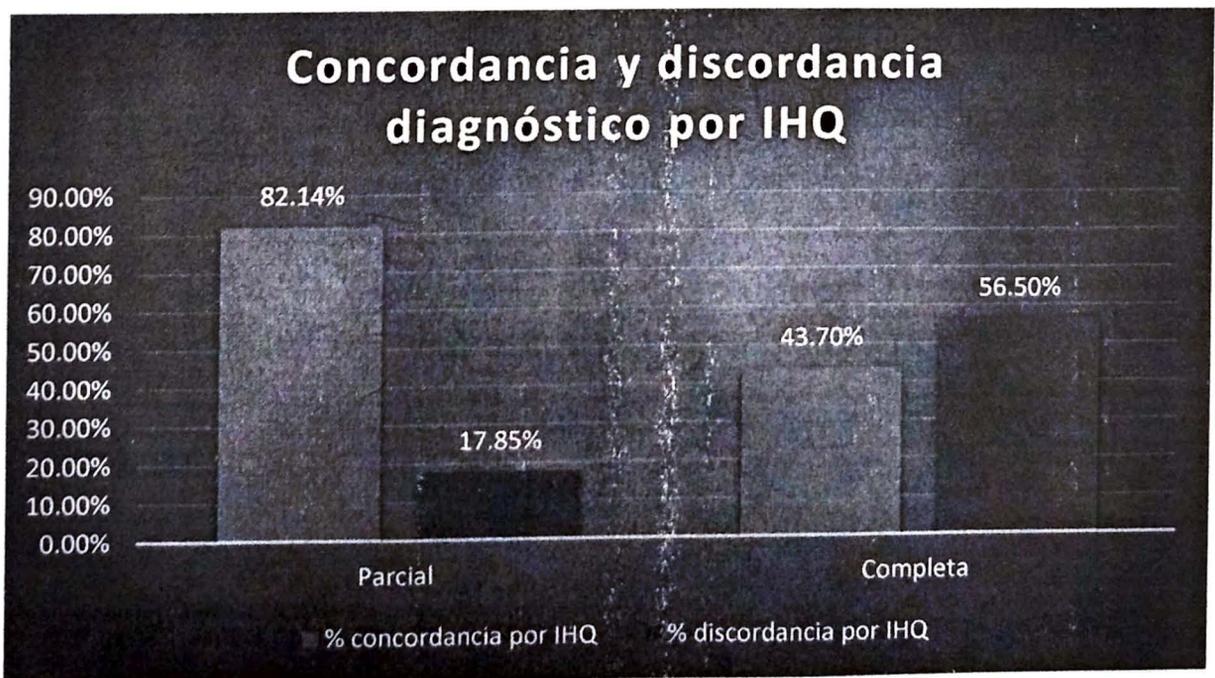
Gráfica 2

Con lo anterior se identificó la concordancia en porcentaje de acuerdo a la morfología por histología y por inmunohistoquímica. En las molas hidatidiformes parciales presento un porcentaje de concordancia por histología del 71.88% y discordantes en 28.13%, en las molas hidatidiformes completas con un porcentaje de concordancia por histología de 58.33% y discordancia de 41.66%. Cuando se evalúa por inmunomarcación con p57, las molas hidatidiformes parciales con una concordancia de 82.14% y discordancia de 17.85%, molas hidatidiformes completas

con una concordancia de 43.7% y discordancia de 56.5%. En la gráfica 3, muestra la concordancia y discordancia por diagnóstico histológico en comparación con el inmunohistoquímico. La gráfica 4, muestra la concordancia y discordancia por diagnóstico inmunohistoquímico en comparación con el histológico.



Gráfica 3



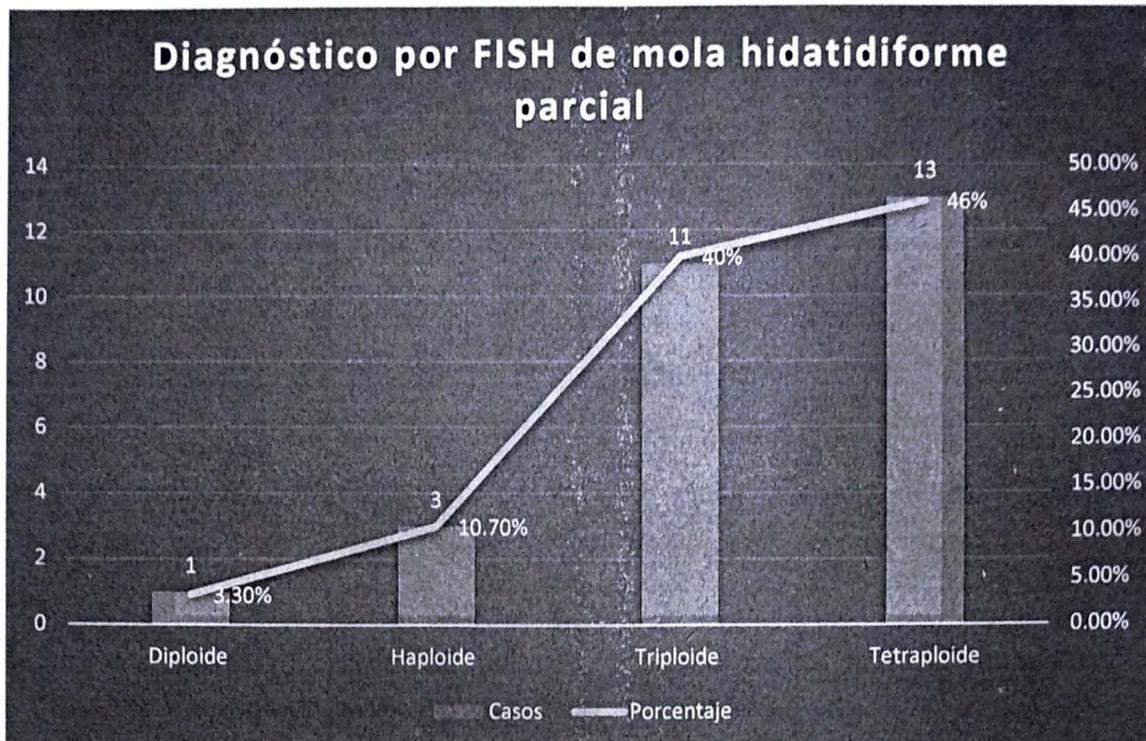
Gráfica 4

De los 44 casos diagnósticos como mola hidatidiforme completa y parcial, presento una mediana de 27 años, siendo la edad mas baja de 14 años y la más alta de 40 años. Gráfica 5, intervalos de edad de 14-20 años y 21-40 años y el número de molas encontradas en estos intervalos.



Gráfica 5

De los 28 casos que salieron con diagnóstico de mola hidatidiforme parcial por inmunohistoquímica con p57, se les realizó FISH, en donde 1 caso resulto ser diploide y 3 casos haploide, los cuales salen del diagnóstico de mola hidatidiforme parcial. Y solo 24 presentaron tres o cuatro señales durante la prueba, siendo estos 24 casos confirmados de molas hidatidiformes parciales. La Gráfica 6, muestra el número de casos y porcentaje por FISH. Tabla 2, se muestran los resultados finales de las variables analizadas. Tabla 3, se muestran los resultados comparativos entre diagnóstico por H&E, p57 y FISH.



Gráfica 6

Variable	Casos	Porcentaje
Número de casos	44	100%
Mediana de edad	27	
Diagnóstico histológico por H-E	44	100%
Mola hidatidiforme parcial	32	73%
Mola hidatidiforme completa	12	27%
Diagnóstico por p57	44	100%
Mola hidatidiforme parcial	28	64%
Mola hidatidiforme completa	16	36%
Diagnóstico por FISH mola hidatidiforme parcial	28	100%
Diploide	1	3.30%
Haploide	3	10.70%
Triploide	11	40%
Tetraploide	13	46.00%

Tabla 2

Tipo de mola	Diagnóstico H-E	Diagnóstico p57	Diagnóstico FISH
Mola parcial	32	28	24
Mola completa	12	16	16
Total	44	44	40

Tabla 3

5. DISCUSIÓN.

Determinamos la utilidad del anticuerpo p57 y de la hibridación in situ por inmunofluorescencia para diagnosticar de manera más precisa las molas hidatidiformes en restos ovuloplacentarios con diagnóstico previo por hematoxilina y eosina que ya contaban con el diagnóstico de mola parcial y mola completa.

Se seleccionaron 44 casos de quirúrgicos (restos ovuloplacentarios), de los cuales el 73% se diagnosticaron como mola hidatidiforme parcial y el 27% como mola hidatidiforme completa. Se inició desde este punto para realizar inmunoreacción con el anticuerpo p57 para discernir entre mola parcial y completa. Al realizar p57 se diagnosticaron 63.6% como mola hidatidiforme parcial y el 36% como mola hidatidiforme completa, de acuerdo a estos resultados se aumentó el número de mola completa con disminución de los casos de mola parcial, teniendo una concordancia junto con el diagnóstico histopatológico previo de 71.88%, en la mola completa la concordancia fue del 56.5%, esto nos menciona que se están diagnosticando de manera inadecuada más del 50% de las molas completas.

Se incluye la edad en la cual se una mediana de 27 años, se realizó intervalo entre 14-20 años y 21-40 años. Encontrándose una mayor parte de casis de molas hidatidiformes en el intervalo de 21-40 años, lo que nos indica una mayor incidencia de molas hidatidiformes después de los 21 años.

De los 44 casos a los que se realizó p57, 28 se clasificaron por inmunomarcación como molas hidatidiformes parciales, a estos casos se les realizo FISH con sondas X y Y. De estos 28 casos 1(3.3%) diploide, 3(10.7%) haploide de los cuales se diagnostican como 4 casos con hiperplasia focal del citotrofoblasto e hidrops vellosa. 11 (40%) triploide y 13 (46%) tetraploide, siendo un total de 24 casos diagnosticadas como verdaderas molas hidatidiformes parciales.

Con estos resultados, de los 44 casos diagnosticados previamente 32 casos de mola parcial y 12 mola completa, solo 24 casos son verdaderas molas parciales y 16 molas completas. De acuerdo con estudios antes realizados y mencionado previamente, se deben realizar una o más pruebas complementarias para poder diagnosticar de manera más precisa una enfermedad molar del embarazo en mola

parcial o completa. Siendo p57 uno de los mejores marcadores para discernir entre una mola parcial y una completa, con el diagnóstico preciso dar a las pacientes una vigilancia, tratamiento y asesoría genética precisa.

6. CONCLUSIONES.

La mola hidatidiforme pertenece a un grupo heterogéneo de lesiones relacionadas con el embarazo, en donde se identifica una proliferación trofoblástica e hidrops vellosa, la cual se divide en mola hidatidiforme parcial y completa. En nuestro país se reportan embarazos molares en 2.4 por cada 1000 embarazos. El diagnóstico basado en la clínica y en el estudio histopatológico únicamente con tinción convencional de hematoxilina y eosina ya no es suficiente, en la actualidad se requiere una o más pruebas complementarias para poder distinguir entre una mola hidatidiforme parcial y completa. Es importante el diagnóstico preciso del tipo de mola hidatidiforme para establecer el riesgo de enfermedad trofoblástica persistente, así como el riesgo para desarrollar coriocarcinoma. Tal como se dio a conocer con este estudio, la importancia de contar con el anticuerpo p57 para poder identificar adecuadamente los especímenes de mola hidatidiforme completa de las parciales, ya que tienen mas riesgo de desarrollar enfermedad trofoblástica persistente y mayor riesgo de coriocarcinoma; este tipo de informacion ayuda al clínico para establecer el período de vigilancia para ambas variedades, así como el consejo genético para las pacientes. En relación con el estudio de hibridación in situ por inmunofluorescencia (FISH), esta indicado solo en los especímenes en que queda la sospecha de mola parcial o completa y que no es congruente con los hallazgos histopatológicos y la inmunoexpresión de p57, en nuestro medio este estudio de hibridación in situ presenta un costo elevado, por lo cual solo se debe de reservar para este tipo de casos. Hay muchos otros tipos de pruebas genéticas y moleculares para separar estas dos entidades, pero se necesita el recurso, así como el personal para la evaluación de estas pruebas.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Kurman, R. Gestacional Trophoblastic Disease. In: Carcangiu, M, Herrington, C, Young. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. p. 155-16.
2. Kurman, R. Gestacional Trophoblastic Tumors and Related Tumor-Like Lesions. In: Ellenson, L, Ronnett, B (eds.) Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. New York: Springer; 2011. p. 1076-1099.
3. Banet N, DeScipio C, Murphy K, Beierl K, Adams E, Ronnett B, et al. Characteristics of hydatidiform moles: analysis of a prospective series with p57 immunohistochemistry and molecular genotyping. *Mod Pathol* 2014;27 (2): 238-254.
4. Galaz-Montoya C, Razo-Aguilera G, Grether-González P, Aguinaga-Ríos M. Aspectos genéticos de la mola hidatidiforme. *Perinatol Reprod Hum*. 2015;29 (1): 113-117.
5. Carey L, Nash B, Wright D. Molecular genetic studies of complete hydatidiform moles. *Transl Pediatr*. 2015; 4(2): 181-188.
6. Ngan H, Kohorn E, Cole L, Kurman R, Kim S, Soper J, et al. FIGO CANCER REPORT 2012: Trophoblastic disease. *International Journal Of Gynecology And Obstetrics*. 2012;119 (2): S130-S136.
7. Hui P, Buza N, Murphy K and Ronnett B. Hydatidiform Moles: Genetic Basis and Precision Diagnosis. *Annu Rev Pathol* 2017; 12 (1): 449-485.
8. Kipp B, Ketterling R, Oberg T, Cousin M, Plagge A, Clayton A, et al. Comparison of fluorescence in situ hybridization, p57 immunostaining, flow cytometry, and digital image analysis for diagnosing molar and nonmolar products of conception. *Am J Clin Pathol*. 2010; 133(2): 196-204.
9. Triratanachat, S, Nakaporntham, P, Tantbirojn, P, Shuangshoti, S, Lertkhachonsuk, R. Role of P57KIP2 Immunohistochemical Expression in Histological Diagnosis of Hydatidiform Moles. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(4): 2061-2066.