

Le basi genetiche della mola idatiforme

S. BANDIERA, M.G. MATARAZZO, G. GIUNTA, R. MORELLO, G. RACITI, M. ARENA,
F. RAPISARDA, S.G. VITALE, A. ALOISI, A. CIANCI

RIASSUNTO: Le basi genetiche della mola idatiforme introduzione.

S. BANDIERA, M.G. MATARAZZO, G. GIUNTA, R. MORELLO,
G. RACITI, M. ARENA, F. RAPISARDA, S.G. VITALE, A. ALOISI,
A. CIANCI

L'obiettivo di questa review è quello di definire la mola idatiforme nel contesto delle neoplasie del trofoblasto gestazionale, distinguendo la mola completa dalla mola parziale e dai casi di mosaicismi. La mola è caratterizzata da iperplasia e degenerazione del tessuto trofoblastico e dei villi coriali, conseguenti ad alterazioni quantitative e qualitative del corredo cromosomico delle cellule trofoblastiche: nel caso della mola completa il cariotipo risulta diploide, ma di derivazione paterna; nella mola parziale è triploide, ma anche in questo caso il corredo in più è di origine paterna. Le alterazioni morfologiche, visibili anche ecograficamente, vengono, pertanto, correlate al soprannumero dei cromosomi paterni e alla mancanza di quelli materni. Viene discussa, sulla base di studi riportati nella presente review, l'influenza che i corredi cromosomici materno e paterno hanno, rispettivamente, sullo sviluppo delle strutture embrionali. Descriviamo, inoltre, i quadri clinici, la storia naturale di tale patologia ed il ruolo fondamentale della β -hCG come mezzo diagnostico e di monitoraggio della mola idatiforme.

SUMMARY: Genetic bases of hydatiform mole.

S. BANDIERA, M.G. MATARAZZO, G. GIUNTA, R. MORELLO,
G. RACITI, M. ARENA, F. RAPISARDA, S.G. VITALE, A. ALOISI,
A. CIANCI

Objective of this review was describe hydatiform mole in the context of gestational trophoblastic tumors and distinguish complete mole from partial one and mosaicisms. Mole is characterized by hyperplasia and degeneration of trophoblastic tissue and chorial villi. These signs are consequences of quantitative and qualitative chromosomic set alterations: in complete mole the chromosomic set is diploid, but paternally derived; in partial mole it's triploid set, but also in this case the extra chromosomic set is of paternal origin. Morphological alterations, that we can visualize through ultrasound, are in correlation with the of paternal supernumerary chromosomes and with the absence of maternal ones. We also discuss about the influence of maternal and paternal chromosomic sets on the embryonal tissues development, on the basis of some studies that we report in this review. We describe, moreover, the clinical manifestations, the natural history and the fundamental role of β -hCG as a useful medium to diagnose and follow-up diagnostic hydatiform mole pathology.

KEY WORDS: Mola idatiforme - Corredo cromosomico - Manifestazioni cliniche.
Hydatiform mole - Chromosomic sets - Clinical manifestations.

Premessa

“Mola” è un termine latino che significa “massa”, “idatide” proviene dal greco e significa “goccia”. La mola idatiforme, infatti, è un'iperplasia di grado variabile del trofoblasto, a cui si associa una degenerazione idropica dei villi coriali. La mola idatiforme o vescicolare appartiene alle malattie proliferative del trofoblasto gestazionale insieme alla mola invasiva, al coriocarcinoma e al tumore del sito placentare. Queste si di-

stinguono tra loro per modalità e tempi di insorgenza, gravità della patologia, prognosi e trattamento.

L'OMS (1), nel 1983, ha stabilito che è utile classificare la patologia del trofoblasto secondo parametri clinici poiché spesso non è possibile avere un riscontro anatomico-patologico e poiché questo non è sempre indicativo per la gestione della paziente e la prognosi, le quali, invece, sono principalmente basate sui valori di -hCG. Pertanto la classificazione attuale prevede:

Patologie benigne:

Mola idatiforme completa
Mola idatiforme parziale

Neoplasie maligne del trofoblasto gestazionale:

Non metastatiche
Metastatiche

- A basso rischio (nessun fattore di rischio);
- Ad alto rischio (qualsiasi dei seguenti fattori di rischio):
 - β -hCG > 40.000;
 - Metastasi cerebrali o epatiche;
 - Pregressa chemioterapia;
 - Precedente gravidanza a termine;
 - Durata della malattia > 4 mesi.

La variabilità morfologica, istologica e citogenetica permette di distinguere una mola idatiforme **parziale** e una **completa**. Nella mola completa tutti i villi sono cistici e l'embrione è assente; quasi sempre è causata dall'assenza dei cromosomi materni e da un corredo di origine esclusivamente paterna. Nella mola parziale, invece, è possibile riconoscere un embrione normale o anormale e i villi sono cistici; essa è caratterizzata da triploidia e solitamente possiede entrambi i corredi cromosomici.

Epidemiologia

L'incidenza della mola idatiforme a livello mondiale è di 0,5 – 2,5/1.000 gravidanze (2, 3). Sicuramente esistono dei fattori di rischio di tipo socioeconomico e ambientale, non ancora identificati che predispongono certe popolazioni a tale patologia. In passato si attribuiva un'eccessiva importanza ai fattori geografici poiché le casistiche riportavano l'incidenza di 1:200 gravidanze con mola idatiforme nel Sud-Est asiatico, in America Latina e in alcune zone dell'Africa. Oggi questi dati sono stati confutati poiché scaturivano da errori di campionamento e dalla difficoltà nella differenziazione tra aborto idropico e mola idatiforme.

Numerosi studi riportano una maggiore incidenza della mola completa ai due estremi dell'età fertile: meno di 15 anni ma soprattutto oltre i 45 anni. Anche l'età paterna, qualora superi i 45 anni, è stata chiamata in causa.

Donne che hanno avuto una mola idatiforme soltanto nell'1-2% dei casi avranno una ricorrenza nelle gravidanze successive. Nel 20-40% di tutte le gravidanze molarie si tratta di mola parziale (4).

La mortalità, attualmente, è quasi nulla grazie alla possibilità di una diagnosi precoce e di terapie efficaci. Rischi maggiori per la paziente si hanno nel caso in cui la mola insorga in epoca gestazionale avanzata, poiché possono manifestarsi condizioni pericolose quali l'anemizzazione e la sepsi.

Mola completa

L'aspetto macroscopico è dirimente: i villi coriali sono rigonfi, appaiono come un ammasso di forma-

zioni cistiche translucide contenenti un fluido chiaro o roseo, di dimensioni variabili, fino a 3 cm di diametro. Al microscopio è possibile riscontrare l'iperplasia del trofoblasto, con degenerazione idropica dello stroma dei villi e assenza dei capillari fetali al loro interno.

Da un punto di vista genetico si rileva un cariotipo diploide che nel 90% circa dei casi è femminile (46 XX), con corredo cromosomico di esclusiva derivazione paterna. Tuncer e coll. hanno studiato la ricorrenza della mola in donne con partner diversi, attribuendo, pertanto, la patogenesi ad un'anomalia primitiva degli ovociti (4).

Il più frequente meccanismo di origine della mola completa è la fertilizzazione di un ovocita anucleato o con nucleo inattivato da parte di un singolo spermatozoo e dalla successiva duplicazione del corredo aploide (5). Nel 20-25% dei casi, tuttavia, un ovocita anucleato viene fertilizzato da due cellule spermatiche (6); terza possibile causa, estremamente rara, è la fertilizzazione di un ovocita vuoto da parte di una cellula spermatica diploide (7). La causa di enucleazione di un ovocita non è chiara; è stata ipotizzata la non disgiunzione di tutti i cromosomi durante la meiosi, con formazione di un globulo polare contenente tutti i cromosomi.

Le indagini citogenetiche rivelano una maggiore frequenza del cariotipo 46XX, in una minoranza dei casi si ritrova 46XY mentre non è mai stato ritrovato il cariotipo 46YY, probabilmente perché è necessario almeno un cromosoma X per la sopravvivenza. Come di norma il DNA mitocondriale è di origine materna (8).

La mola che origina da una sola cellula spermatica è detta "omozigote", quella che deriva dalla fertilizzazione di due spermatozoi è chiamata "dispermica o eterozigote". In passato si riteneva che questa fosse a maggior rischio di malignità (9).

La sintomatologia di questa patologia trova spiegazione nella presenza di tessuto trofoblastico costituito da cellule con patrimonio genetico prevalentemente, se non esclusivamente, di origine paterna e pertanto riconosciuto come "estraneo" dall'organismo materno. La mola si presenta con metrorragia nel 97% dei casi, causato dalla rottura dei vasi materni in seguito alla separazione del tessuto molare dalla decidua. A volte la ritenzione di sangue all'interno della cavità uterina provoca sovradistensione dell'utero e anemizzazione della paziente. La comparsa di perdite genitali di liquido scuro si spiega con l'ossidazione di sangue ritenuto. Un sintomo frequente è l'iperemesi gravidica, si può associare ipertiroidismo. Cisti ovariche teco-luteiniche arrivano alle dimensioni di 10 cm di diametro e appaiono plurilobulate, probabilmente per le elevate concentrazioni di hCG proveniente dal trofoblasto molare. L'utero è di consistenza soffice e di volume superiore a quello atteso per l'epoca di amenorrea, data la presenza di tessuto molare.

I sintomi compaiono generalmente a 6-8 settimane gestazionali e, senza trattamento, l'espulsione si verifica tra la 16^a e la 18^a settimana.

La gravidanza molare che prosegue fino al II trimestre, nel caso in cui la mola sia di grosse dimensioni e produca concentrazioni elevate di -hCG, può complicarsi con l'insorgenza di preeclampsia (15-20%).

Nell'80% dei casi la guarigione dopo svuotamento uterino è definitiva. Nella mola completa, tuttavia, si ha persistenza della malattia con frequenza maggiore rispetto alla mola parziale (20% contro 4.8%). La malattia trofoblastica persistente si presenta sotto forma di mola invasiva (15%) o coriocarcinoma (3-4%). È importante per questo motivo monitorizzare i livelli di -hCG, indicativi di regressione della mola dopo lo svuotamento uterino; infatti, più che il grado di iperplasia o di pleomorfismo nucleare, è questo l'indicatore prognostico maggiormente sensibile.

Le complicanze sono causate dalle cisti teco-luteiniche, le quali possono andare incontro a torsione, emorragia o rottura realizzando un quadro di addome acuto che richiede un intervento in urgenza. Altre possibili complicanze sono legate allo svuotamento uterino: per il passaggio nel circolo sistemico di emboli di trofoblasto si potrebbe verificare un'embolia polmonare acuta, oppure nel caso in cui gli emboli non occludano totalmente i vasi polmonari si potrebbero instaurare delle metastasi polmonari, causa di decesso per la paziente qualora non regrediscono nel giro di qualche tempo.

Attualmente la diagnosi viene effettuata precocemente mediante ecografia: la mola appare con tipico aspetto "a tempesta di neve", tessuto disomogeneo all'interno della cavità uterina di aspetto spungioso con vacuolizzazioni interne. I valori di hCG, sintetizzata dal trofoblasto, sono di solito più elevati rispetto ad una gravidanza normale, ma poiché i ranges sono molto variabili è più utile il monitoraggio post-trattamento della -hCG (la frazione α è simile all'LH e potrebbe essere confusa con questa per un fenomeno di cross-reattività). Uno studio di Genest e coll. conclude che nel 46% delle pazienti studiate con mola completa c'è una concentrazione di α -hCG superiore a 100.000 mUI/ml. (10). La diagnosi di certezza si fa con l'esame istologico.

Mola parziale

La placenta può apparire normale, perché la degenerazione cistica e il rigonfiamento idropico dei villi è solo focale, mentre le vescicole sono di piccole dimensioni. Quasi sempre si identificano l'embrione e gli annessi fetali. L'iperplasia interessa solo una parte dei villi coriali e si riconoscono bene i vasi sanguigni fetali all'interno dei villi.

La caratteristica è la triploidia, cioè la presenza di 3 copie di ogni cromosoma nelle cellule. Più frequentemente si riscontra il corredo 69 XXX o 69 XXY, solo nel 3% dei casi 69 XYY. La triploidia è una delle più comuni anomalie cromosomiche e provoca il 10% di aborti spontanei (11). L'assetto cromosomico in più può avere origine materna (triploidia diaginica) oppure paterna (triploidia diandrica) e questa differenza è importante nel determinare il fenotipo e l'outcome fetale e placentare. Si è visto che la mola parziale si realizza solo su triploidia paterna. Il più comune meccanismo che causa questo tipo di triploidia diandrica è la dispermia, cioè la fertilizzazione di un'ovocita con due cellule spermatiche (7). Nella triploidia diaginica, invece, che si realizza nel 15-20% dei casi, non si sviluppa la mola parziale, ma il feto presenta ritardo di crescita, macrocefalia e placenta piccola (12). Il meccanismo che porta alla triploidia diaginica sarebbe un errore durante la meiosi II e quindi la fertilizzazione di un'ovocita diploide, con due corredi materni e uno paterno (7). Queste situazioni sono rare in quanto le moli parziali più frequenti sono quelle dispermiche.

Alcuni esperimenti effettuati sui topi hanno chiarito il motivo della degenerazione delle strutture trofoblastiche nella triploidia esclusivamente di origine paterna: si è visto che la rimozione del pronucleo paterno dopo fertilizzazione dell'ovocita e la sostituzione dello stesso con un altro ovocita materno formi un embrioblasto che evolve in teratoma senza formare alcuna struttura extraembrionaria (13, 14); l'opposto è stato osservato in embrioni soltanto androgenetici, cioè contenenti solo cromosomi paterni, nei quali si sviluppa solo un trofoblasto proliferante in modo anormale che evolve in mola idatiforme senza sviluppo di tessuti embrionali (15). Questi esperimenti indicano che la presenza di entrambi i genomi, materno e paterno, sono indispensabili per lo sviluppo di un'embrione normale: i geni materni per i tessuti embrionali, quelli paterni per le componenti extraembrionali. In particolare, dalla linea cellulare materna derivano i tessuti ectodermici, per esempio il sistema nervoso centrale, ma non il sacco vitellino e la placenta: questo spiegherebbe il ritardo di crescita e l'aumentato sviluppo delle strutture cerebrali tipiche delle triploidie diaginiche. Le cellule con corredo solo paterno, invece, sviluppano il trofoblasto, le strutture derivanti dalla linea primitiva endodermica, quali il sacco vitellino e i tessuti mesodermici (muscoli e cuore) ed alcune parti del cervello come l'ipotalamo; questi feti presentano una crescita oltre la norma (macrosomia) con riduzione dello sviluppo cerebrale.

Da queste evidenze nasce l'ipotesi che l'informazione genetica materna sia essenziale per lo sviluppo embrionale precoce, mentre quella paterna per lo sviluppo placentare.

Nella mola parziale la crescita embrionale si interrompe generalmente a 8-9 settimane di gestazione, ma talvolta la gravidanza può proseguire fino al III trimestre, esitando nel parto di un feto con ritardo di crescita simmetrico severo e plurimalformazioni, caratteristiche tipiche del cariotipo triploide.

Nei casi di mola parziale persistente è rarissima la metastatizzazione. Seckl riporta solo 3 casi di insorgenza di coriocarcinoma su 3.000 mole parziali (16).

L'ecografia permette di rilevare aree cistiche multiple a livello placentare, ma si tratta di un reperto poco specifico. È fondamentale l'esame istologico del materiale abortivo. Gli studi di Romero e coll. dimostrano la correlazione tra i valori di β -hCG e il quadro ecografico in caso di mola vescicolare; l'attenzione verso questi due parametri è fondamentale per un'aumentata accuratezza diagnostica.

Nella gran parte dei casi la mola è sporadica; sono rarissimi i casi di ricorrenza nelle successive gravidanze.

Mosaicismo

Sebbene le triploidie siano quasi sempre tutte ad esito infausto, alcuni bambini presentano triploidia soltanto in alcune linee cellulari, le rimanenti cellule sono normali. Si tratta di triploidia a mosaico. Essa può essere causata da un errore post-zigotico, che avviene cioè dopo la prima divisione cellulare. Alcune indagini citogenetiche spiegano questo fenomeno mediante un'incorporazione di un pronucleo di un secondo spermatozoo nel blastomero embrionale (17); l'origine sarebbe, pertanto, paterna. In altri casi è stata individuata un'origine materna, forse causata dalla fusione di un globulo polare, contenente corredo aploide, con il blastomeroⁱ. In rari casi il chimerismo si può spiegare con la fusione di due zigoti separati che si sviluppano in un singolo individuo (17).

La triploidia a mosaico può variare nelle manifestazioni a seconda della quantità di cellule anormali e della loro distribuzione nei tessuti. Clinicamente questi soggetti hanno un pattern riconoscibile di malformazioni, includendo ritardo di crescita pre- e post-natale, peculiari malformazioni facciali, sindattilia cutanea delle dita di mani e piedi e ritardo mentale. Ci può essere asimmetria del corpo e lesioni lineari sulla cute di ipo- o iperpigmentazione (19). Alcuni bambini presentano pubertà precoce (20).

Patogenesi

La presenza di alleli materni e/o paterni è un fattore critico nel determinare lo sviluppo dei tessuti embrionali ed extraembrionali: la mola sarà completa se manca il genoma materno, parziale se c'è una lieve presenza di cromosomi materni.

L'imprinting genomico e la differente espressione degli alleli materni e paterni sono coinvolti nella regolazione della crescita embrionale e fetale e nel suo sviluppo. Per capire questo processo sono stati effettuati degli studi molecolari che hanno posto l'attenzione sul cromosoma 11p15.5. In questa regione cromosomica sono espressi vari geni: p57kip2, IPL e H19 sono di origine paterna, IGF2 e KCNQT1 sono di origine materna. L'iperplasia del tessuto trofoblastico e le conseguenti degenerazioni anatomo-patologiche che si riscontrano in corso di mola vescicolare sono da attribuire all'espressione anomala di tali geni o alla sola espressione dei geni di origine paterna su questo cromosoma (21-24).

Trattamento

Il trattamento di scelta è lo svuotamento della cavità uterina mediante isterosuzione o *curettagge*. È preferibile evitare l'impiego di prostaglandine per la dilatazione del collo e di uterotonici durante lo svuotamento per il rischio di disseminazione di materiale trofoblastico attraverso i vasi venosi. In caso di metrorraggia imponente, l'infusione di ossitocici è indicata dopo la completa evacuazione della mola.

In donne con mola *in situ*, che abbiano oltre 40 anni e che non desiderino prole è ragionevole effettuare l'isterectomia, perché con l'aumentare dell'età materna aumenta anche la probabilità di malattia trofoblastica persistente.

Un argomento molto dibattuto riguarda la chemioterapia profilattica al momento dell'evacuazione della mola: numerosi studi ne hanno documentato la validità mostrando una riduzione del rischio del 5-7% di mola persistente, ma poichè solo il 20% delle pazienti presenta persistenza della patologia e poichè tale trattamento espone la donna a tossicità non è una misura tenuta in considerazione in tutti i casi. Attualmente le pazienti da sottoporre a chemioterapia post-chirurgica vengono selezionate in base alla regressione dell'hCG dopo l'asportazione della mola.

Follow-up

È basato essenzialmente sulla curva di regressione di β -hCG dopo evacuazione della mola.

ⁱ Brems H, Vogels A, Ribai P, De Raedt T, Fryns JP and Legius E: Second polar body inclusion results in diploid/triploid mixoploidy. Genet Couns 2003.

Lo schema da seguire prevede il dosaggio settimanale di β -hCG fino a negativizzazione di tre dosaggi consecutivi; successivamente sono previsti dosaggi mensili per 6 mesi in caso di mola parziale, per 12 mesi se la mola è completa. Se la malattia non è persi-

stente, nel giro di 60-90 giorni l'hCG si negativizza. Se questo non avviene e la curva di regressione mostra un plateau o un rialzo ed è presente hCG oltre i 6 mesi, si parla di malattia persistente; in tal caso è indicata la chemioterapia.

Bibliografia

1. World Health Organization Scientific Group on Gestational Trophoblastic Diseases: Gestational Trophoblastic Diseases. Technical Report Series No. 692. Geneva, World Health Organization, 1983.
2. LARA FM, ALVARADO AM, CANDELARIA M, ARCE CS. *Gestational trophoblastic disease. Experience at National Institute of Cancerology*. Ginecol Obstet Mex. 2005.
3. INDRACCOLO U, GIANNONE L, CANONICO S, GIANNONE E. *Sensitivity, specificity, predictive positive and negative value of the main clinical signs and symptoms of hydatiform mole*. Minerva Ginecol. Jun 2006.
4. TUNCER ZS, BERNSTEIN MR, WANG J, et al. *Repetitive hydatiform mole with different male partners*. Gynecol Oncol 1999.
5. LAWLER SD, POVEY S, FISHER RA, PICKTHALL VJ. *Genetic studies on hydatidiform moles. II. The origin of complete moles*. Ann Hum Genet 1982.
6. KOVACS BW, SHAHBAHRAMI B, TAST DE, CURTIN JP. *Molecular genetic analysis of complete hydatidiform moles*. Cancer Genet Cytogenet 1991.
7. ZARAGOZA MV, SURTI U, REDLINE RW, MILLIE E, CHAKRAVARTI A, HASSOLD TJ. *Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions: predominance of diandry and association with the partial hydatidiform mole*. Am J Hum Genet 2000.
8. AZUMA C, SAJI F, TOKUGAWA Y, KIMURA T, NOBUNAGA T, TAKEMURA M, KAMEDA T, TANIZAWA O. *Application of gene amplification by polymerase chain reaction to genetic analysis of molar mitochondrial DNA: the detection of anuclear empty ovum as the cause of complete mole*. Gynecol Oncol 1991.
9. WAKE N, SEKI T, FUJITA H, OKUBO H, SAKAI K, OKUYAMA K, HAYASHI H, SHIINA Y, SATO H, KURODA M. *Malignant potential of homozygous and heterozygous complete moles*. Cancer Res 1984.
10. GENEST DR, LABORDE O, BERKOWITZ RS, GOLDSTEIN DP, BERNSTEIN MR, LAGE J. *A clinicopathologic study of 153 cases of complete hydatiform mole (1980-1990): histologic grade lacks prognostic significance*. Obstet Gynecol 1991.
11. HASSOLD T, CHEN N, FUNKHOUSER J, JOOSS T, MANUEL B, MATSUURA J, MATSUYAMA A, WILSON C, YAMANE JA, JACOBS PA. *A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions*. Ann Hum Genet 1980.
12. McFADDEN DE, KALOUSEK DK. *Two different phenotypes of fetuses with chromosomal triploidy: correlation with parental origin of the extra haploid set*. Am J Med Genet 1991.
13. SURANI MA, REIK W, NORRIS ML, BARTON SC. *Influence of germline modifications of homologous chromosomes on mouse development*. J Embryol Exp Morphol (Suppl) 1986.
14. SURANI MA, BARTON SC, HOWLETT SK, NORRIS ML. *Influence of chromosomal determinants on development of androgenetic and parthenogenetic cells*. Development 1988.
15. McGRATH J, SOLTER D. *Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes*. Cell 1984.
16. SECKL MJ, FISHER RA, SALERNO G, et al. *Choriocarcinoma and partially hydatiform moles*. Lancet 2000.
17. DANIEL A, WU Z, DARMANIAN A, COLLINS F, JACKSON J. *Three different origins for apparent triploid/diploid mosaics*. Prenat Diagn 2003.
18. BREMS H, VOGELS A, RIBAI P, DE RAEDT T, FRYNS JP, LEGIUS E. *Second polar body inclusion results in diploid/triploid mixoploidy*. Genet Couns 2003.
19. DEVRIENDT K, FRYNS JP, VANHOLE C, BOGAERT G, et al. *Multiple circumferential skin creases: another sign of genetic mosaicism?* Am J Med Genet. 2004.
20. KOTZOT D. *Maternal uniparental disomy 14 dissection of the phenotype with respect to rare autosomal recessively inherited traits, trisomy mosaicism, and genomic imprinting*. Ann Genet 2004.
21. WEKSBERG R, SMITH AC, SQUIRE J, SADOWSKI P. *Beckwith-Wiedemann syndrome demonstrates a role for epigenetic control of normal development*. Hum Mol Genet 2003.
22. O'KEEFE D, DAO D, ZHAO L, SANDERSON R, WARBURTON D, WEISS L, ANYANE-YEBOA K, TYCKO B. *Coding mutations in p57KIP2 are present in some cases of Beckwith-Wiedemann syndrome but are rare or absent in Wilms tumors*. Am J Hum Genet 1997.
23. MATSUOKA S, EDWARDS MC, BAI C, PARKER S, ZHANG P, BALDINI A, HARPER JW, ELLEDGE SJ. *p57KIP2, a structurally distinct member of the p21CIP1 Cdk inhibitor family, is a candidate tumor suppressor gene*. Genes Dev 1995.
24. FISHER RA, HODGES MD, NEWLANDS ES. *Familial recurrent hydatidiform mole: a review*. J Reprod Med 2004b.