

PI3K/Akt信号通路抑制剂在妇科恶性肿瘤治疗中的研究进展

王萌倩*, 刘开开, 刘芯瑜, 张晓露, 李红霞#

延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2023年12月16日; 录用日期: 2024年1月16日; 发布日期: 2024年1月24日

摘要

PI3K/Akt信号通路在细胞生长、增殖、迁移、代谢和分泌等各种细胞调控过程中起着至关重要的作用。PI3K/Akt信号转导是一种致癌途径, 多项研究表明, PI3K/Akt信号转导的激活有利于增加肿瘤细胞的增殖和转移以及诱导治疗耐药性, 这使得PI3K/Akt信号通路可成为肿瘤诊断及治疗的新靶点之一, 因此, 该通路的药物靶点有望成为癌症防治的有效临床治疗方法。PI3K/Akt信号通路抑制剂包括泛PI3K抑制剂(pan-PI3Ki)、亚型特异性PI3K抑制剂(IS PI3Ki)、双PI3K/mTOR抑制剂和Akt抑制剂。其中泛PI3K抑制剂是研究最多的药物。本文综述了PI3K/Akt信号通路抑制剂在疾病中的分子机制及其与妇科恶性肿瘤的关系, 为妇科恶性肿瘤的治疗提供新的选择。

关键词

PI3K/Akt信号通路, PI3K/Akt抑制剂, 妇科肿瘤, 靶向治疗

Research Progress on Inhibitors of PI3K/Akt Signaling Pathway in the Treatment of Gynecological Malignant

Mengqian Wang*, Kaikai Liu, Xinyu Liu, Xiaolu Zhang, Hongxia Li#

School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Dec. 16th, 2023; accepted: Jan. 16th, 2024; published: Jan. 24th, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王萌倩, 刘开开, 刘芯瑜, 张晓露, 李红霞. PI3K/Akt 信号通路抑制剂在妇科恶性肿瘤治疗中的研究进展[J]. 世界肿瘤研究, 2024, 14(1): 35-40. DOI: 10.12677/wjcr.2024.141006

Abstract

The PI3K/Akt signaling pathway plays a crucial role in various cellular regulatory processes such as cell growth, proliferation, migration, metabolism and secretion. PI3K/Akt signal transduction is a carcinogenic pathway. Multiple studies have shown that activation of PI3K/Akt signal transduction is conducive to increasing the proliferation and metastasis of tumor cells and inducing therapeutic resistance, which makes the PI3K/Akt signaling pathway a new target for tumor diagnosis and treatment. Therefore, drug targets of this pathway are expected to become effective clinical therapies for cancer prevention and treatment. PI3K/Akt signaling pathway inhibitors include pan-PI3K inhibitors (panPI3Ki), subtype-specific PI3K inhibitors (SPI3Ki), dual PI3K/mTOR inhibitors and Akt inhibitors. PanPI3K inhibitors are the most studied of these drugs. This article reviews the molecular mechanism of PI3K/Akt signaling pathway inhibitors in diseases and their relationship with gynecologic malignancies, providing a new option for the treatment of gynecologic malignancies.

Keywords

PI3K/Akt Signaling Pathway, PI3K/Akt Inhibitors, Gynecologic Tumors, Targeted Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

妇科恶性肿瘤,尤其是宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌和妊娠滋养细胞肿瘤,严重威胁着女性的健康。尽管由于手术技术和辅助疗法(如放疗和化疗)的发展,妇科肿瘤患者的生存率逐渐提高,但5%~10%晚期和复发性恶性肿瘤的治疗仍然是一个挑战[1]。PI3K/Akt是最重要的信号转导通路之一,参与细胞增殖、细胞周期调控、细胞凋亡等相关病理生理过程,该通路是肿瘤中最常见的失调通路之一,也是调节肿瘤细胞增殖和凋亡的关键信号。因此,可以使用相关药物分子来阻断或抑制PI3K/Akt信号通路,以促进抗肿瘤靶点的鉴定。不同肿瘤中该通路的每个分子位点和结构域的具体功能仍然不明确,需要在未来的研究中进行研究;然而,针对每个亚基和位点的靶向治疗药物已经获得了进一步的开发和验证[2]。近年来,随着大量研究对潜在机制的深入阐明[3],该途径中的抑制剂引起了广泛的关注,许多靶向该信号通路中成分的药物已经在动物和人类中进行了研究和评估。研究发现该途径中的40多种不同抑制剂已进入临床试验的不同阶段,但其中只有少数被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于癌症治疗。因此,本文就PI3K/Akt信号通路抑制剂在妇科恶性肿瘤中的作用展开说明,也许有望成为妇科恶性肿瘤更好的治疗策略。

2. PI3K/Akt 信号通路诱导恶性肿瘤细胞发生的机制

由磷酸肌醇 3-激酶、蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)组成的信号通路是复杂信号级联的一部分,由不同的上游调节因子和下游效应子组成,它们在人类癌症的形成过程中起着关键作用[4]。PI3Ks 通过磷脂酰肌醇的磷酸化,从而促进 PIP2 到 PIP3 的转移,PIP3 是 PI3K/Akt 信号通路多个下游靶标的基础。PI3Ks 包含 3 类: PI3Ks I 类、PI3Ks II 类和 PI3Ks III 类,它们根据其结构、反应机理和特征进行区分[5]。

IA 类和 IB 类通常均可通过 $G\beta\gamma$ 蛋白或 RAS 间接激活 G 蛋白偶联受体(GPCR) [6]。此外, IA 类还可以受受体酪氨酸激酶(RTKs)和上游癌基因的调控。IA 类 PI3Ks 包含一个调节亚基(p85 α , p85 β , p110 γ)和一个催化单元(p110 α , p110 β , p110 δ , p29 γ), 它们属于异二聚体[7]。调节亚基可被催化亚基激活, 激活后, IA 类 PI3K 可以通过 p85 亚基募集到细胞膜上进行基序磷酸化。p110 催化亚基的激活反过来又激活了下游信号[8]。P85 与受体结合, p110 通过在 PIP3 上添加额外的磷酸盐来催化 PIP2 的形成。PTEN 促进 PI (3, 4, 5) P3 转移回 PI (4, 5) P2, 从而通过内源脂质磷酸酶降低 PIP3。Akt 与 PI (3, 4, 5) P3 对接的 N 端区域有助于向细胞膜的易位, 导致 AKT 激活, 两个重要的氨基酸残基被磷酸化。综上所述, PI3K 信号转导的调节可以诱导人类癌症中的 Akt1 激活。Akt 的 PI3K 依赖性激活机制涉及 Akt 与 PIP3 的相互作用, 导致其易位到内膜, 其中其 Thr308 和 Ser473 位点暴露。PDK1 磷酸化 Akt 的 Thr308 位点, 作为 Akt 激活的第一步。随后, PDK2 磷酸化疏水羧基末端的 Ser473 位点, 以实现最大的 Akt 激活[9]。一旦完全激活, Akt 就会磷酸化下游靶蛋白, 从而调节各种细胞功能, 如血管生成, 代谢, 生长, 增殖, 蛋白质合成, 转录和细胞凋亡。从而维持并促进细胞恶性转化, 使肿瘤细胞产生多药耐药性。

3. PI3K/Akt 信号通路抑制

1) PI3K 抑制剂

PI3K 是癌症治疗的主要药物靶点, 因为它的高活跃度与人类肿瘤进展、肿瘤微血管形成增强和浸润性癌细胞数量增加显著相关。PI3K 抑制剂分为三大类: 泛 PI3K 抑制剂(pan-PI3Ki)、亚型特异性 PI3K 抑制剂(IS PI3Ki)和双 PI3K/mTOR 抑制剂。LY294002 是 PI3K 的泛抑制剂, 表现出低的半数最大抑制浓度(IC₅₀), 显示出较差的药代动力学和不良毒性, 不良毒性可能阻止了抑制剂获得 FDA 批准[10]。copanlisib 的临床抗癌活性已被证明是血液系统恶性肿瘤和晚期实体的单药治疗[11]。Alpelisib 是一种对 PI3K α 亚型具有靶向疗效的强效特异药物, 与氟维司群联合使用, 在激素受体(HR)+/HER2-PIK3CA 突变的晚期或转移性乳腺癌患者中显示出显著的临床益处, alpelisib 的临床抗肿瘤活性已被证明是乳腺癌[12]和其他晚期实体肿瘤的单药治疗。国内外有研究 PI3K/Akt 抑制剂用于妇科恶性肿瘤中的靶向治疗中, 但是, 是否能应用于临床还尚未可知, 因此, 我们还需要进一步研究。

2) Akt 抑制剂

许多药物可以特异性抑制 Akt 蛋白, 从而阻止 PAM 信号通路中下游蛋白的过度激活例如 capivasertib、ipatasertib 和 M2698 作为晚期实体瘤的单一疗法/与其他药物联合治疗, 仅联合用于血液系统恶性肿瘤。然而, 这些药物均未获得 FDA 的批准[13]。capivasertib 是晚期实体瘤(尤其是乳腺癌)中抗 AKT 最突出的药物。在最近的 3 期 CAPItello-291 研究中[14], 与单独使用氟维司群相比, 卡比司群联合使用对芳香化酶抑制剂和 CDK2/CDK4 抑制剂产生耐药性的 HR+、HER6-乳腺癌患者的 PFS 增加了一倍, 因此, capivasertib 为这些患者提供了一种新的有价值的治疗选择, 有望在适当的时候获得 FDA 的批准。

3) PI3K/Akt 信号通路抑制剂在妇科肿瘤中的作用

PI3K/Akt 信号通路抑制剂在子宫内膜癌治疗中的应用

PI3K/Akt 信号转导通路是子宫内膜癌中最常见的生化通路之。先前的数据表明, 该通路在 80% 的 z 子宫内膜癌中异常激活[15]。PI3K/AKT 信号通路通过促进细胞增殖和迁移来调节子宫内膜癌的进展[16]。Liao J 等人研究表明 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活可以显著促进 z 子宫内膜癌细胞的增殖和迁移, LY294002 能显著抑制子宫内膜癌细胞的增殖和迁移[17]。体外研究表明, 舒尼替尼可以抑制 Akt 并使 EC 细胞对电离辐射敏感, 已被证明可以增强 EC 对化疗的敏感性和抗肿瘤活性[18]。这些结论表明, PI3K/Akt 信号通路在子宫内膜癌中起着关键作用, 该途径的抑制剂有望成为子宫内膜癌的治疗策

略。

PI3K/Akt 信号通路抑制剂在宫颈癌治疗中的应用

PI3K/Akt 信号通路对宫颈癌的迁移和侵袭至关重要。我们的研究证明,通过抑制宫颈癌细胞中存在的 AKT 磷酸化水平,宫颈癌细胞增殖和侵袭能力显著降低。结果表明,磷酸化的 AKT 是宫颈癌细胞增殖和侵袭调控过程中的参与者之一[19]。先前研究表明,使用 PI3K 抑制剂 LY294002 治疗后,LC3 表达增加,表明 LY294002 抑制 PI3K/Akt 信号通路诱导宫颈癌细胞自噬[20]。这些结论说明,PI3K/Akt 信号通路抑制剂可抑制宫颈癌细胞增殖和侵袭。

PI3K/Akt 信号通路抑制剂在卵巢癌治疗中的应用

根据最近的统计数据,卵巢癌是一对全球女性健康构成严重威胁的恶性肿瘤。据报道,PI3K/Akt 信号通路与卵巢癌的发生发展密切相关[21]。该通路在卵巢癌中经常通过肿瘤抑制基因的功能获得突变和扩增或功能丧失而激活[22]。在 2%~20% 的高级别浆液性癌和 20%~46% 的子宫内膜样癌、黏液性癌和透明细胞癌中发现 PIK3CA 基因的功能获得性扩增或突变导致 p110 α 亚型[23]。在先前分析的病例中,20% 的 PIK3CA 扩增,5 种 Akt 亚型中有 67% 出现 PTEN 缺失。小鼠模型研究表明,卵巢癌是由 PIK3CA 突变和 PTEN 缺失的激活引发的,抑制 PI3K/Akt 可能会延长肿瘤的生长和存活时间。p-Akt 和 PIK3CA 的表达水平与卵巢癌生存率相关,PI3K/Akt 通路的激活状态被认为是卵巢癌的独立预后标志物[24]。PI3K/Akt 通路在卵巢癌中很重要,研究表明,PI3K/Akt/mTOR 通路可能是治疗 OC 的潜在靶点,该通路的激活可以促进肿瘤血管生成和扩张。PI3K/Akt 通路的抑制剂已被证明可以显著减缓 OC 的生长。在大约 70% 的 OC 病例中,PI3K/Akt 通路上调,导致血管生成、细胞存活和代谢增加[25]。以上多项临床研究表明,PI3K 通路是治疗 OC 的一个有前途的靶点。

PI3K/Akt 信号通路抑制剂在妊娠滋养细胞肿瘤治疗中的应用

妊娠滋养细胞肿瘤包括了侵袭性葡萄胎、绒毛膜癌(CCA)、胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤。PI3K/Akt 信号通路是一种中枢生理通路,在绒毛膜癌中经常被过度激活[26]。在正常细胞和肿瘤细胞发生发展过程中 PI3K/Akt 信号通路发挥了重要的功能,并且在绒毛膜癌的增殖,侵袭,凋亡等方面也发挥了无可替代的作用,因此抑制改信号通路是治疗绒毛膜癌的一个重要的靶点[27]。目前,PI3K/Akt 信号通路在妊娠滋养细胞肿瘤中的发生发展机制尚不清楚,该通路的抑制剂在妊娠滋养细胞肿瘤中的研究也相对较少,未来可进一步探索。

4. 小结

综上所述,PI3K/Akt 信号通路的过度激活,在乳腺癌、结肠癌、胃癌、卵巢癌、胰腺癌、食管癌和甲状腺癌中均有发现。近年来,该通路的不同抑制剂已进入临床试验的不同阶段,已有少数抑制剂经(FDA)批准用于癌症治疗。研究表明,PI3K/Akt 的靶向治疗已经进入了一个新阶段,随着研究的深入,PI3K/Akt 抑制剂在血液系统恶性肿瘤及乳腺癌中已被重点研究。然而,目前关于 PI3K/Akt 抑制剂至今少有报道用于妇科恶性肿瘤的治疗,可能和抑制剂的药理毒性以及严重的不良反应有关。大多数广谱 PI3K 抑制剂表现出更大的遗传毒性,而 PI3K 亚型特异性抑制剂提供所需的治疗特性,副作用减少。这可为后续靶向 PI3K/Akt 的药物开发提供指导。以 PI3K/Akt 为靶点的抗肿瘤治疗,目前已有少数用于恶性肿瘤的治疗中,但是对于妇科恶性肿瘤而言,临床试验较少,关于 PI3K/Akt 抑制剂对妇科恶性肿瘤影响的研究正在加强。本综述也阐明了一些抑制恶性肿瘤细胞的 PI3K/Akt 信号通路抑制剂,例如 Copanlisib、alpelisib、capiwasertib、ipatasertib 等,良好的抗肿瘤活性预示着在未来的研究中有更高的价值,越来越多的临床研究强调了其作为这些癌症的重要治疗靶点的潜力。总之,迫切需要进一步了解 PI3K/Akt 通路在妇科恶性肿瘤发展中的关键调控机制,以及探索从这种方法衍生出的更安全、更有效的治疗策略。

基金项目

滋养细胞肿瘤中 TGF- β 1 通过 PI3K/Akt 对上皮间质转化的影响(项目编号: 2022SLSFGG-034)。

参考文献

- [1] Guo, X., Zhang, J., Shang, J., Cheng, Y., Tian, S. and Yao, Y. (2023) Human Leukocyte Antigen-G in Gynaecological Tumours. *International Journal of Immunogenetics*, **50**, 163-176. <https://doi.org/10.1111/iji.12626>
- [2] Shi, X., Wang, J., Lei, Y., Cong, C., Tan, D. and Zhou, X. (2019) Research Progress on the PI3K/AKT Signaling Pathway in Gynecological Cancer (Review). *Molecular Medicine Reports*, **19**, 4529-4535. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10121>
- [3] Dibble, C.C. and Cantley, L.C. (2015) Regulation of mTORC1 by PI3K Signaling. *Trends in Cell Biology*, **25**, 545-555. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.06.002>
- [4] Diaz-Padilla, I., et al. (2012) Biologic Rationale and Clinical Activity of mTOR Inhibitors in Gynecological Cancer. *Cancer Treatment Reviews*, **38**, 767-775. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.02.001>
- [5] Osaki, M., Oshimura, M. and Ito, H. (2004) PI3K-Akt Pathway: Its Functions and Alterations in Human Cancer. *Apoptosis*, **9**, 667-676. <https://doi.org/10.1023/B:APPT.0000045801.15585.dd>
- [6] Passirani, C., Vessières, A., La Regina, G., Link, W. and Silvestri, R. (2022) Modulating Undruggable Targets to Overcome Cancer Therapy Resistance. *Drug Resistance Updates*, **60**, Article ID: 100788. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2021.100788>
- [7] Mayer, I.A. and Arteaga, C.L. (2016) The PI3K/AKT Pathway as a Target for Cancer Treatment. *Annual Review of Medicine*, **67**, 11-28. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-062913-051343>
- [8] Margaria, J.P., Ratto, E., Gozzelino, L., Li, H. and Hirsch, E. (2019) Class II PI3Ks at the Intersection between Signal Transduction and Membrane Trafficking. *Biomolecules*, **9**, Article No. 104. <https://doi.org/10.3390/biom9030104>
- [9] Li, Q., Li, Z., Luo, T. and Shi, H. (2022) Targeting the PI3K/AKT/mTOR and RAF/MEK/ERK Pathways for Cancer Therapy. *Molecular Biomedicine*, **3**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1186/s43556-022-00110-2>
- [10] Fergusson, A.D., Zhang, R., Riffle, J.S. and Davis, R.M. (2023) Encapsulation of PI3K Inhibitor LY294002 within Polymer Nanoparticles Using Ion Pairing Flash Nanoprecipitation. *Pharmaceutics*, **15**, Article No. 1157. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041157>
- [11] Lenz, G., Hawkes, E., Verhoef, G., Haioun, C., Thye Lim, S., Seog Heo, D., et al. (2020) Single-Agent Activity of Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibition with Copanlisib in Patients with Molecularly Defined Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Leukemia*, **34**, 2184-2197. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0743-y>
- [12] Savas, P., Lo, L.L., Luen, S.J., Blackley, E.F., Callahan, J., Moodie, K., et al. (2022) Alpelisib Monotherapy for PI3K-Altered, Pretreated Advanced Breast Cancer: A Phase II Study. *Cancer Discovery*, **12**, 2058-2073.
- [13] Jones, R.H., Casbard, A., Carucci, M., Cox, C., Butler, R., Alchami, F., et al. (2020) Fulvestrant plus Capivasertib versus Placebo after Relapse or Progression on an Aromatase Inhibitor in Metastatic, Oestrogen Receptor-Positive Breast Cancer (FAKTION): A Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 345-357. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30817-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30817-4)
- [14] Sidaway, P. (2023) Capivasertib Delays Disease Progression. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **20**, 579. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00790-x>
- [15] Sorolla, M.A., Parisi, E. and Sorolla, A. (2020) Determinants of Sensitivity to Radiotherapy in Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)*, **12**, Article No. 1906. <https://doi.org/10.3390/cancers12071906>
- [16] Xie, P., et al. (2019) TRAF4 Promotes Endometrial Cancer Cell Growth and Migration by Activation of PI3K/AKT/Oct4 Signaling. *Experimental and Molecular Pathology*, **108**, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2019.03.003>
- [17] Liao, J., Chen, H., Qi, M., Wang, J. and Wang, M. (2022) MLLT11-TRIL Complex Promotes the Progression of Endometrial Cancer through PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway. *Cancer Biology & Therapy*, **23**, 211-224. <https://doi.org/10.1080/15384047.2022.2046450>
- [18] Hirai, H., Sootome, H., Nakatsuru, Y., Miyama, K., Taguchi, S., Tsujioka, K., et al. (2010) MK-2206, an Allosteric Akt Inhibitor, Enhances Antitumor Efficacy by Standard Chemotherapeutic Agents or Molecular Targeted Drugs *in Vitro* and *in Vivo*. *Molecular Cancer Therapeutics*, **9**, 1956-1967. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-1012>
- [19] Che, Y., Li, Y., Zheng, F., et al. (2019) TRIP4 Promotes Tumor Growth and Metastasis and Regulates Radiosensitivity of Cervical Cancer by Activating MAPK, PI3K/AKT, and hTERT Signaling. *Cancer Letters*, **28**, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.03.017>
- [20] Yap, T.A., Garrett, M.D., Walton, M.I., Raynaud, F., de Bono, J.S. and Workman, P. (2008) Targeting the PI3K-AKT-

- mTOR Pathway: Progress, Pitfalls, and Promises. *Current Opinion in Pharmacology*, **8**, 393-412. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.08.004>
- [21] Aoki, M. and Fujishita, T. (2017) Oncogenic Roles of the PI3K/AKT/mTOR Axis. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, **407**, 153-189. https://doi.org/10.1007/82_2017_6
- [22] Cheaib, B., Auguste, A. and Leary, A. (2015) The PI3K/Akt/mTOR Pathway in Ovarian Cancer: Therapeutic Opportunities and Challenges. *Chinese Journal of Cancer*, **34**, 4-16. <https://doi.org/10.5732/cjc.014.10289>
- [23] Ediriweera, M.K., Tennekoon, K.H. and Samarakoon, S.R. (2019) Role of the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Ovarian Cancer: Biological and Therapeutic Significance. *Seminars in Cancer Biology*, **59**, 147-160. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.05.012>
- [24] van der Ploeg, P., Uittenboogaard, A., Thijs, A.M.J., Westgeest, H.M., Boere, I.A., Lambrechts, S., van de Stolpe, A., Bekkers, R.L.M. and Piek, J.M.J. (2021) The Effectiveness of Monotherapy with PI3K/AKT/mTOR Pathway Inhibitors in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Gynecologic Oncology*, **163**, 433-444. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.07.008>
- [25] Chu, X., Lou, J., Yi, Y., Zhong, L. and Huang, O. (2023) Knockdown of ARHGAP30 Inhibits Ovarian Cancer Cell Proliferation, Migration, and Invasiveness by Suppressing the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway. *European Journal of Histochemistry*, **67**, 3653. <https://doi.org/10.4081/ejh.2023.3653>
- [26] Mak, V.C., Wong, O.G., Siu, M.K., Wong, E.S., Ng, W.Y., Wong, R.W., Chan, K.K., Ngan, H.Y. and Cheung, A.N. (2015) FBI-1 Is Overexpressed in Gestational Trophoblastic Disease and Promotes Tumor Growth and Cell Aggressiveness of Choriocarcinoma via PI3K/Akt Signaling. *The American Journal of Pathology*, **185**, 2038-2048. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.03.011>
- [27] Shih, I.M. (2007) Gestational Trophoblastic Neoplasia—Pathogenesis and Potential Therapeutic Targets. *The Lancet Oncology*, **8**, 642-650. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70204-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70204-8)