

靶向 Trop2 的核医学分子影像研究进展

余珊 赵亮 陈皓鋆

厦门大学附属第一医院核医学科及闽南 PET 中心, 厦门 361003

通信作者: 陈皓鋆, Email: leochen0821@foxmail.com

【摘要】 滋养层细胞表面抗原 2 (Trop2) 是一种 I 型跨膜糖蛋白, 在多种实体恶性肿瘤中高表达。Trop2 通过多种信号通路调控肿瘤生长、侵袭和转移, 是临床肿瘤诊疗中的关键分子靶点。Trop2-抗体偶联药物 (ADC) 疗法为多种晚期癌症患者的治疗带来新的策略和手段, 具有广阔的临床前景。核医学分子影像技术能够全面、动态、无创地在体检测肿瘤 Trop2 的表达, 对于筛选靶向 Trop2 的 ADC 治疗优势人群和及时评估疗效具有重要意义。该文系统综述了靶向 Trop2 的核医学分子影像研究进展。

【关键词】 抗原, 肿瘤; 免疫偶合物; 正电子发射断层显像术; Trop2; 发展趋势

基金项目: 国家自然科学基金 (82422039)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250114-00013

State-of-the-art of molecular imaging of nuclear medicine targeting Trop2

Yu Shan, Zhao Liang, Chen Haojun

Department of Nuclear Medicine & Minnan PET Center, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China

Corresponding author: Chen Haojun, Email: leochen0821@foxmail.com

【Abstract】 Trophoblast cell surface antigen 2 (Trop2) is a type I transmembrane glycoprotein, which is highly expressed in various solid malignancies. Trop2 regulates tumor growth, invasion, and metastasis through multiple signaling pathways, making it a key molecular target in clinical tumor diagnosis and treatment. Trop2-antibody-drug conjugate (ADC) therapy offers new strategy and approach for the treatment of patients with a wide range of advanced cancers and holds great promise for clinical dissemination. Nuclear medicine molecular imaging technology can comprehensively, dynamically and non-invasively detect Trop2 expression *in vivo*, which is of great significance for screening patients likely benefit from Trop2-ADC therapy and for the timely assessment of therapeutic efficacy. This article systematically reviews the research progress of nuclear medicine molecular imaging targeting Trop2.

【Key words】 Antigens, neoplasm; Immunoconjugates; Positron-emission tomography; Trop2; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82422039)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250114-00013

核医学分子影像能够在分子水平进行无创、实时动态且定量的靶点检测, 是肿瘤等重大疑难疾病早期诊断与分期、疗效监测及预后评估的重要手段^[1]。滋养层细胞表面抗原 2 (trophoblast cell surface antigen 2, Trop2) 在正常组织中表达较低, 但在多种恶性肿瘤中的表达显著上调, 这种过表达与肿瘤的转移风险增加及不良预后密切相关^[2]。在恶性肿瘤组织中的高表达特性使 Trop2 成为肿瘤诊断和治疗中的重要靶点, 近年来备受瞩目。

一、Trop2 的结构和功能

Trop2 是一种由肿瘤相关钙信号转导因子 2 (tumor-associated calcium signal transducer 2, TACSTD2) 基因编码的 I 型跨膜细胞表面糖蛋白, 定位于 1 号染色体短臂 1p32 区域^[3]。Trop2 全长 323 个氨基酸, 由疏水性前导肽、胞外结构域 (extracellular domain, ECD)、跨膜结构域和胞质尾部 (intracellular domain, ICD) 组成。Trop2-ECD 包括甲状腺球蛋白 I 型结构域、富含半胱氨酸结构域和半胱氨酸缺乏结构域, 以此形成稳定的二聚体结构^[4]。Trop2-ICD 含有高度保守的 4, 5-

二磷酸磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate, PIP2) 结合序列、酪氨酸和丝氨酸磷酸化位点, 对 Trop2 依赖性信号传导至关重要^[5]。

Trop2 在乳腺癌、肺癌、前列腺癌等多种实体瘤中过表达, 其通过介导细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)-丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK)、Wnt 等信号通路促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移。Trop2 激活后, 其胞内域的 PIP2 水解生成三磷酸肌醇 (inositol 1, 4, 5-trisphosphate, IP3)^[6]。IP3 与内质网表面受体结合促使钙离子释放, 激活 MAPK 信号, 推动细胞周期的进程。Trop2 过表达可上调 ERK 1/2 的磷酸化水平, 增加活化蛋白 1 (activating protein-1, AP-1) 的活性。AP-1 可调控细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1)、细胞周期蛋白 E (Cyclin E) 和细胞周期蛋白依赖性激酶, 诱导肿瘤的上皮-间质转化^[7]。ICD 通过与 Wnt 信号通路中的 β -连环蛋白相互作用, 上调原癌基因和 Cyclin D1 的表达, 增强肿瘤细胞的自我更新和增殖能力^[8]。Trop2 在细胞黏附的调节中也起着关键作

用。在前列腺癌细胞中,Trop2 通过富集细胞膜表面的蛋白激酶 C 受体 1,削弱整合素 β -1 与纤连蛋白的结合,降低细胞的黏附性,导致肿瘤的侵袭性增加^[9]。

二、靶向 Trop2 的抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate, ADC)

ADC 由靶向肿瘤的单克隆抗体 (简称单抗)、细胞毒性药物和连接体组成。ADC 通过单抗靶向肿瘤细胞表面的特定抗原,将药物精准递送至肿瘤细胞,在扩大治疗窗口、实现精准治疗的同时减少全身毒性^[10]。戈沙妥珠单抗 (sacituzumab govitecan, SG) 是全球首个应用于晚期转移性三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 治疗的 Trop2-ADC 药物,还被批准用于不可切除的晚期激素受体 (hormone receptor, HR) 阳性/人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阴性乳腺癌及转移性尿路上皮癌的治疗^[11-13]。一项针对复发性或难治性转移性 TNBC 的 III 期临床试验 (ASCENT 研究) 评估了 SG 对比单药化疗的治疗效果,结果显示:SG 治疗组患者的无进展生存 (progression-free survival, PFS) 是化疗组的 3 倍 (5.6 与 1.7 个月),总生存 (overall survival, OS) 是化疗组的 2 倍 (12.1 与 6.7 个月),客观缓解率 (objective response rate, ORR) 是化疗组的 7 倍 (35% 与 5%),为晚期转移性 TNBC 患者带来了显著的生存获益^[14]。同时,该团队对 ASCENT 研究的回顾性分析结果显示,Trop2 高表达患者的 ORR、PFS 及 OS 均明显高于 Trop2 低表达患者,表明 Trop2 的表达状态是预测 Trop2-ADC 疗效的重要生物标志物^[15]。

其他 Trop2-ADC 药物,如德曲妥珠单抗 (datopotamab deruxtecan, Dato-DXd)、芦康沙妥珠单抗 (sacituzumab tirumote-

can, SKB264)、RN927C、ESG-401、JS-108、BAT8008 及 DB-1305 等,在晚期非小细胞肺癌、子宫内膜癌、结直肠癌等多种晚期实体瘤的临床研究中展现出良好的临床疗效和患者耐受性。然而,Trop2-ADC 疗法在晚期实体瘤中的有效率仅为 22%~44%,仍有超过一半的患者无法从中获益。考虑到 Trop2-ADC 疗法的个体化反应差异、药物成本较高以及潜在的不良反应,建立精准且动态的 Trop2 检测方法对于筛选合适的患者和及时评估疗效具有重要意义。

三、以 Trop2 为靶点的核医学分子影像

目前临床上主要依赖穿刺活组织检查 (简称活检) 标本的免疫组织化学染色检测 Trop2 表达,但该方法在实际临床应用中受到一些限制:(1) 穿刺获取的样本有限,且肿瘤内部、原发与转移灶、转移与转移灶间的 Trop2 表达存在异质性,单一活检样本可能无法准确反映肿瘤整体 Trop2 的表达情况;(2) Trop2 表达随着肿瘤进展呈动态变化,但穿刺活检为有创操作,难以重复进行。基于 PET 和 (或) SPECT 的核医学分子影像技术具有高灵敏度、无创和全身检测的优势,可同时定性定量检测肿瘤原发灶及转移灶,并能进行多次无创检查,有利于筛选 Trop2-ADC 治疗优势人群及复查跟踪治疗效果 (表 1)。

1. 单抗。靶向 Trop2 的单抗具有较长的生物半衰期,可对病灶进行长时间的监测和评估。Govindan 等^[16] 利用非代谢肽 IMP-R4 将¹³¹I 连接到人源化抗 Trop2 单抗 hRS7 上,实验结果显示:与¹³¹I-hRS7 相比,¹³¹I-IMP-R4-hRS7 具有更高的肿瘤滞留率,在携带乳腺癌 MDA-MB-468 异种移植瘤的裸鼠中表现出更强的肿瘤杀伤作用。泰坦-克利妥珠单抗 (clivatuzumab tetraxetan, PAM4) 是一种特异性识别胰腺癌细胞的

表 1 靶向 Trop2 的核医学分子影像探针的部分研究汇总

靶向分子	优势	缺点	核医学分子探针	参考文献
单克隆抗体 (简称单抗)	具有高灵敏度、强特异度和亲和力,交叉反应少	相对分子质量较大,组织穿透性差,血液清除缓慢	¹³¹ I-IMP-R4-hRS7	[16-18]
			⁹⁰ Y-hPAM4	
			¹¹¹ In/ ⁸⁹ Zr-hRS7	
			⁶⁴ Cu-NOTA-AF650	
			⁹⁰ Y-DTPA-AF650	
双特异性抗体	加速显像过程,提高显像对比度和治疗靶向特异性,减少对正常组织辐射剂量	制备过程复杂,对技术平台和靶点选择适配性要求高	⁸⁹ Zr-DFO-AF650	[19-20]
			⁶⁴ Cu-NOTA-hIMB1636	
			¹⁷⁷ Lu-DOTA-hIMB1636	
靶向重组抗体	通过基因工程技术,可以设计有特定靶向性和亲和力的重组抗体,实现个体化治疗	生产过程耗时且成本较高,需严格的质量控制	TF12 与 ¹¹¹ In/ ¹⁷⁷ Lu/ ⁶⁸ Ga-IMP288 联合使用的预靶向策略	[21]
抗体偶联药物	高靶向性和高亲和力、具有旁观者效应、减少细胞毒性	药物抗体比的控制和连接位点选择较复杂	⁸⁹ Zr-DFO-NY003	[22]
纳米抗体	相对分子质量小,组织穿透力强,免疫原性低,制备工艺简单,辐射剂量低,结构稳定	肾脏存在较高的生理性摄取	¹⁷⁷ Lu-DTPA-NY003	[23]
			¹²⁴ I-IMMU-132	[24-25]
抗体偶联药物	高靶向性和高亲和力、具有旁观者效应、减少细胞毒性	药物抗体比的控制和连接位点选择较复杂	⁸⁹ Zr-DFO-SG	[26-27]
			⁶⁸ Ga-NOTA-RTD01	
			⁶⁸ Ga-NOTA-RTD98	
			⁶⁸ Ga-NOTA-T4/T5	
			¹⁸ F-AIF-RESCA-T4	
纳米抗体	相对分子质量小,组织穿透力强,免疫原性低,制备工艺简单,辐射剂量低,结构稳定	肾脏存在较高的生理性摄取	¹⁸ F-AIF-RESCA-RT4	[28]
			⁶⁸ Ga-MY6349	[29]

注:hPAM4 为人源化泰坦-克利妥珠单抗,NOTA 为 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸,DTPA 为二乙撑三胺五乙酸,DFO 为去铁胺,DOTA 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸,SG 为戈沙妥珠单抗,RESCA 为受限络合剂

免疫球蛋白 (immunoglobulins, Ig) G1, 将⁹⁰Y 标记的人源化 PAM4 (⁹⁰Y-hPAM4) 与靶向 Trop2 的 hRS7-SN-38 联合治疗胰腺癌时, 与单独使用放射免疫疗法相比, 可提高动物的存活率 (100% 与 80%) 和无瘤反应率 (90% 与 50%)^[17]。此外,¹¹¹In-hRS7 和⁸⁹Zr-hRS7 高度且特异地积聚在前列腺癌异种移植瘤中, 通过免疫 PET 和 SPECT 显像使病灶清晰可见, 有利于指导临床癌症治疗^[18]。

基于 hRS7 的放射性分子探针能够准确识别肿瘤并有效抑制肿瘤生长, 但其靶向特异性和亲和力仍存在不足。因此, 一些研究团队构建了新型单抗, 通过放射性标记技术实现了更精确的肿瘤定位。Jiang 等^[19]以 1, 4, 7-三氮杂环壬烷-1, 4, 7-三乙酸 (1, 4, 7-triazacyclononane-1, 4, 7-triacetic, NOTA) 作为螯合剂, 用⁶⁴Cu 标记抗 Trop2 抗体 AF650, 研究表明⁶⁴Cu-NOTA-AF650 可用于前列腺癌的 Trop2 特异性显像。与非特异性 IgG 相比, 使用⁹⁰Y-二乙撑三胺五乙酸 (diethylene triamine pentaacetic acid, DTPA)-AF650 治疗可显著抑制 LapC4 荷瘤小鼠肿瘤生长。Chen 等^[20]将 AF650 与去铁胺 (desferrioxamine, DFO) 缀合, 用⁸⁹Zr 标记后对胰腺癌小鼠模型进行显像, 发现⁸⁹Zr-DFO-AF650 在 BxPC-3 肿瘤模型中特异、持续地积聚, 在检测小长径 (小于 20 mm) 胰腺癌病变方面具有高灵敏度和准确性。Li 等^[21]利用互补决定区 (complementary determining region, CDR) 移植技术研发了人源化抗体 hIMB1636, 使用经⁶⁴Cu 和¹⁷⁷Lu 标记后的该抗体在胰腺癌 T3M-4 肿瘤模型中进行免疫 PET 显像和放射免疫治疗 (radioimmunotherapy, RIT), 结果表明⁶⁴Cu-NOTA-hIMB1636 可清晰显示 T3M-4 阳性组的肿瘤形态, 同时¹⁷⁷Lu-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸 (1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid, DOTA)-hIMB1636 治疗组的肿瘤较对照组显著缩小并达到稳定状态, 具有优异的肿瘤抑制效果。

2. 双特异性抗体。¹¹¹In/⁸⁹Zr-hRS7 在前列腺癌 PC3 模型中具有出色的靶向性, 但在循环中清除缓慢, 导致早期显像肿瘤/本底比 (tumor-to-background ratio, TBR) 较低。van Rij 等^[22]针对早期显像, 在 PC3 荷瘤小鼠中研究了使用 TF12 和放射性标记的半抗原肽 IMP288 进行预靶向免疫 PET 显像及 RIT 的特征和潜力。TF12 是三价双特异性抗体, 由 1 个抗组胺-琥珀酰-甘氨酸 (histamine-succinyl-glycine, HSG) Fab 片段和 2 个抗 Trop2 Fab 片段组成, 能够同时结合肿瘤细胞表面抗原和¹¹¹In/⁶⁸Ga-IMP288, 使放射性肽段能精准高效地在肿瘤部位积聚, 本底摄取较低, 从而提升对前列腺癌的靶向性及病灶摄取。与标记抗体的直接靶向策略相比, 使用 TF12 和¹⁷⁷Lu-IMP288 的预靶向策略提高了核素治疗的靶向特异性, 减少了对正常组织的辐射损伤, 有助于实现个体化精准内照射靶向治疗。此外, 预靶向策略还可以显著缩短 PET 显像时间, 提高临床效率。

3. 靶向重组抗体。通过基因工程技术, 可以定制化设计靶向多个肿瘤抗原的重组抗体, 提高放射性药物的递送效率。Wu 等^[23]基于骆驼抗体开发了 Trop2 靶向重组抗体 NY003, 并将与 DFO 和 DTPA 偶联的 NY003 分别用⁸⁹Zr 和¹⁷⁷Lu 标记。免疫 PET 和 SPECT 显像显示,⁸⁹Zr-DFO-NY003 和¹⁷⁷Lu-DTPA-NY003 在乳腺癌 MDA-MB-231 荷瘤鼠模型中表现出特异性浓聚, 且¹⁷⁷Lu 治疗组的肿瘤体积小于对照组, 表明⁸⁹Zr/¹⁷⁷Lu

标记的 NY003 为 Trop2 表达的无创检测及靶向放射治疗提供了一种潜在方法。然而, NY003 的相对分子质量较大 (146.06×10^3), 组织渗透较慢, 体内循环时间较长, 可能增加对正常组织的辐射暴露。

4. ADC。ADC 不仅能够靶向肿瘤细胞, 还能通过抗体介导的细胞内递送系统增强肿瘤的放射性信号, 近年来亦有 ADC 作为核医学显像探针的研究报告。Zeng 等^[24]构建了一种新型 Trop2 靶向分子探针¹²⁴I-IMMU-132, 研究其在胰腺癌和 TNBC 中的显像和诊断效能。他们的研究表明, 该探针在 Capan-1/MDA-MB-468 细胞中的摄取随时间增加, 对 Trop2 阳性肿瘤具有特异性靶向和示踪能力, 帮助进行肿瘤诊断并制定更合理的肿瘤治疗策略。Chen 等^[25]报道了一种基于⁸⁹Zr-DFO-SG 的免疫 PET 显像策略用于乳腺癌术前检测。结果显示, 在自发性乳腺癌小鼠乳腺肿瘤病毒-多瘤病毒中间 T 抗原 (mouse mammary tumor virus-polyomavirus middle T antigen, MMTV-PyVT) 小鼠模型中, 肿瘤区 PET 信号强度约是正常乳腺组织中的 5 倍, 提示⁸⁹Zr-DFO-SG 或可用于乳腺保留手术中, 快速、精确识别肿瘤边界。

5. 纳米抗体。放射性核素标记的 Trop2 抗体为肿瘤的 Trop2 可视化及靶向治疗提供了有效方法, 但全长抗体的相对分子质量较大, 致使其组织穿透性差、血液清除缓慢, 限制了临床应用, 并可能增加正常组织的辐射负担。此外, 核素标记的 Trop2 抗体通常具有较高的肝本底摄取, 影响了肝转移病灶的显示。相比之下, 纳米抗体的相对分子质量只有传统抗体的 1/10, 更易渗透到肿瘤组织, 可与抗原快速特异性结合^[30]。同时, 纳米抗体的制备工艺简单、辐射剂量低、结构稳定且易于临床转化, 是 PET 显像探针的理想选择。

Huang 等^[26]开发了 2 种靶向 Trop2 的纳米抗体 (RTD01 和 RTD98), 并用⁶⁸Ga 标记构建免疫 PET 显像探针。实验发现, 利用⁶⁸Ga-NOTA-RTD98 可清晰显示胰腺癌 BxPC-3 荷瘤鼠模型和胃癌 No.490 人源肿瘤异种移植模型 (patient-derived tumor xenograft, PDX), 图像具有较高的靶本底比值; 另一种经改构的分子探针⁶⁸Ga-NOTA-RTD01 也在胰腺癌 T3M-4 和 BxPC-3 模型中显示出良好的肿瘤可视化能力, 但是该项研究构建的 2 种纳米抗体均存在一定局限性, 在荷瘤鼠 PET 显像中表现为肝本底摄取高、肿瘤滞留时间短, 导致 PET 显像窗口时间短、TBR 低等缺点。随后, Huang 等^[27]设计了纳米抗体探针⁶⁸Ga-NOTA-T4 和⁶⁸Ga-NOTA-T5, 并在 10 例患者中进行了⁶⁸Ga-NOTA-T4 PET/CT 显像的临床转化研究。初步结果显示, ⁶⁸Ga-NOTA-T4 PET/CT 可准确显示 Trop2 阳性肿瘤病灶。然而, 该研究仅有 3 例患者接受了¹⁸F-FDG 和⁶⁸Ga-NOTA-T4 PET/CT 的头对头显像, 且未评价 Trop2 PET 显像检测 Trop2 表达的准确性。为进一步优化探针的性能, Huang 等^[28]开发了基于¹⁸F 标记的 Trop2 探针¹⁸F-AIF-受限络合剂 (restrained complexing agent, RESCA)-T4 和¹⁸F-AIF-RESCA-RT4, 其中¹⁸F-AIF-RESCA-T4 在肺部炎症反应中呈低摄取, 而在肺癌中呈阳性摄取, 表明基于 Trop2 的分子影像技术在肺部炎症反应与恶性肿瘤的鉴别诊断方面具有潜在价值。然而, 这项研究仅有 3 例患者入组, 其临床应用的适应证还有待进一步探索。

新近报告的一项临床研究中, Chen 等^[29]开发了一种可

特异性靶向 Trop2 的纳米抗体探针⁶⁸Ga-MY6349,并在包括 15 种肿瘤类型的 90 例患者中进行 PET/CT 显像。该研究结果显示,在乳腺癌、前列腺癌和甲状腺癌等多种肿瘤类型中,⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT 比¹⁸F-FDG PET/CT 显示出更高的 TBR 且检测到更多肿瘤病灶;与⁶⁸Ga-前列腺特异膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA)-11 相比,⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT 在原发和转移性前列腺癌中摄取相当,但 TBR 更高,能够识别出更多的前列腺癌微小转移灶。因此,⁶⁸Ga-MY6349 PET/CT 为多种肿瘤的诊断、分期、复发和(或)转移检测提供了一种新的分子影像手段,也为 Trop2-ADC 疗法的受益人群筛选提供了更为可靠的依据。需注意的是,⁶⁸Ga-MY6349 与其他 Trop2 纳米探针的体内分布类似,在肾脏中存在较高的生理性摄取,如果用来作为核素治疗载体,可能会给肾脏带来一些毒性及不良反应,因此在开发基于 Trop2 的内照射核素治疗药物方面,还需考虑这一因素。

四、结论与展望

Trop2 在多种恶性肿瘤中过表达,与肿瘤进展、转移和不良预后密切相关,是肿瘤诊疗中的关键分子靶点。发展基于 Trop2 的分子影像技术有望实现肿瘤 Trop2 表达的无创、动态、三维活体显示,有助于筛选 ADC 治疗优势人群,使治疗个体化、最优化。Trop2 靶向的核医学分子影像具有广阔的临床应用前景,但其在临床转化方面仍面临挑战。未来研究应致力于开发药代动力学更优的新型分子探针,以提高显像的灵敏度和特异性,并减少正常器官的非特异性摄取。同时,需通过更多中心、大样本的前瞻性临床试验验证 Trop2 显像检测肿瘤 Trop2 表达的准确性及其预测 Trop2 ADC 疗效的可行性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 余珊:文献整理、论文撰写;赵亮:研究指导;陈皓莹:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] 兰晓莉.恶性肿瘤免疫治疗的分子影像评估:把握机遇 扬帆起航[J].中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(3): 129-132. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250204-00028.
Lan XL. Molecular imaging shed light on tumor immunotherapy: opportunities and challenges [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45 (3): 129-132. DOI: 10. 3760/cma. j. cn321828-20250204-00028.
- [2] Liao S, Wang B, Zeng R, et al. Recent advances in trophoblast cell-surface antigen 2 targeted therapy for solid tumors [J]. Drug Dev Res, 2021, 82(8): 1096-1110. DOI:10.1002/ddr.21870.
- [3] Liu X, Deng J, Yuan Y, et al. Advances in Trop2-targeted therapy: novel agents and opportunities beyond breast cancer [J]. Pharmacol Ther, 2022, 239: 108296. DOI:10.1016/j.pharmthera.2022.108296.
- [4] Liu X, Li J, Deng J, et al. Targeting Trop2 in solid tumors: a look into structures and novel epitopes [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1332489. DOI:10.3389/fimmu.2023.1332489.
- [5] Lenárt S, Lenárt P, Šmarda J, et al. Trop2: Jack of all trades, master of none [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(11): 3328. DOI: 10.3390/cancers12113328.
- [6] Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target [J]. Oncotarget, 2018, 9(48): 28989-29006. DOI:10.18632/oncotar- get.25615.
- [7] Song D, Lian Y, Zhang L. The potential of activator protein 1 (AP-1) in cancer targeted therapy [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1224892. DOI:10.3389/fimmu.2023.1224892.
- [8] Tang W, Hu Y, Tu K, et al. Targeting Trop2 by Bruceine D suppresses breast cancer metastasis by blocking Trop2/ β -catenin positive feedback loop [J]. J Adv Res, 2024, 58: 193-210. DOI:10.1016/j.jare.2023.05.012.
- [9] Trerotola M, Li J, Alberti S, et al. Trop-2 inhibits prostate cancer cell adhesion to fibronectin through the β 1 integrin-RACK1 axis [J]. J Cell Physiol, 2012, 227(11): 3670-3677. DOI:10.1002/jcp.24074.
- [10] Drago JZ, Modi S, Chandralapaty S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(6): 327-344. DOI:10.1038/s41571-021-00470-8.
- [11] Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. Lancet, 2023, 402(10411): 1423-1433. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01245-X.
- [12] Shastry M, Jacob S, Rugo HS, et al. Antibody-drug conjugates targeting TROP-2: clinical development in metastatic breast cancer [J]. Breast, 2022, 66: 169-177. DOI:10.1016/j.breast.2022.10.007.
- [13] Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, et al. TROPHY-U-01: a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(22): 2474-2485. DOI:10.1200/JCO.20.03489.
- [14] Bardia A, Hurvitz SA, Tolane SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer [J]. N Engl J Med, 2021, 384(16): 1529-1541. DOI:10.1056/NEJMoa2028485.
- [15] Bardia A, Tolane SM, Punie K, et al. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer [J]. Ann Oncol, 2021, 32(9): 1148-1156. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.06.002.
- [16] Govindan SV, Stein R, Qu Z, et al. Preclinical therapy of breast cancer with a radioiodinated humanized anti-EGP-1 monoclonal antibody: advantage of a residualizing iodine radiolabel [J]. Breast Cancer Res Treat, 2004, 84(2): 173-182. DOI: 10.1023/B: BREA.0000018417.02580.ef.
- [17] Govindan SV, Goldenberg DM. New antibody conjugates in cancer therapy [J]. ScientificWorldJournal, 2010, 10: 2070-2089. DOI: 10.1100/tsw.2010.191.
- [18] van Rij CM, Sharkey RM, Goldenberg DM, et al. Imaging of prostate cancer with immuno-PET and immuno-SPECT using a radiolabeled anti-EGP-1 monoclonal antibody [J]. J Nucl Med, 2011, 52(10): 1601-1607. DOI:10.2967/jnumed.110.086520.
- [19] Jiang D, Kang L, Ehlerding E, et al. ImmunoPET imaging and radioimmunotherapy of prostate cancer with an anti-Trop2 antibody [J]. J Nucl Med, 2018, 59(Suppl 1): 538.
- [20] Chen W, Li M, Younis MH, et al. ImmunoPET of trophoblast cell-surface antigen 2 (Trop-2) expression in pancreatic cancer [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(3): 861-870. DOI:10.1007/s00259-021-05563-1.
- [21] Li C, Liu J, Yang X, et al. Theranostic application of ⁶⁴Cu/¹⁷⁷Lu

- labeled anti-Trop2 monoclonal antibody in pancreatic cancer tumor models[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 50(1): 168-183. DOI:10.1007/s00259-022-05954-y.
- [22] van Rij CM, Lütje S, Frielink C, et al. Pretargeted immuno-PET and radioimmunotherapy of prostate cancer with an anti-TROP-2 x anti-HSG bispecific antibody[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 40(9): 1377-1383. DOI:10.1007/s00259-013-2434-7.
- [23] Wu Y, Li T, Zhang X, et al. Preclinical evaluation of the theranostic potential of $^{89}\text{Zr}/^{177}\text{Lu}$ -labeled anti-TROP-2 antibody in triple-negative breast cancer model[J]. EJNMMI Radiopharm Chem, 2024, 9(1): 5. DOI:10.1186/s41181-023-00235-x.
- [24] Zeng Z, Zheng Y, Yan X, et al. On the shoulder of ADC: the development of ^{124}I -IMMU-132, an iodine-124-labelled Trop-2-targeting molecular probe for micro-PET imaging[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 178: 117151. DOI:10.1016/j.biopha.2024.117151.
- [25] Chen W, Zhang Y, Zhang L, et al. Intraoperative evaluation of tumor margins using a TROP2 near-infrared imaging probe to enable human breast-conserving surgery[J]. Sci Transl Med, 2024, 16(769): eado2461. DOI:10.1126/scitranslmed.ado2461.
- [26] Huang W, Liang C, Zhang Y, et al. ImmunoPET imaging of Trop2 expression in solid tumors with nanobody tracers[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 51(2): 380-394. DOI:10.1007/s00259-023-06454-3.
- [27] Huang W, Zhang Y, Cao M, et al. ImmunoPET imaging of Trop2 in patients with solid tumours[J]. EMBO Mol Med, 2024, 16(5): 1143-1161. DOI:10.1038/s44321-024-00059-5.
- [28] Huang W, Cao M, Wu Y, et al. Immuno-PET/CT imaging of Trop2 with ^{18}F AIF-RESCA-T4 differentiates lung cancer from inflammation[J]. J Nucl Med, 2024, 65(12): 1904-1910. DOI: 10.2967/jnumed.124.268751.
- [29] Chen H, Zhao L, Pang Y, et al. ^{68}Ga -MY6349 PET/CT imaging to assess Trop2 expression in multiple types of cancer[J]. J Clin Invest, 2024, 135(1): e185408. DOI:10.1172/JCI185408.
- [30] 魏伟军, 黄钢, 刘建军. 免疫 PET/SPECT 显像: 精准医学时代伴随诊断新范式[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(2): 65-67. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220106-00004. Wei WJ, Huang G, Liu JJ. ImmunoPET/SPECT: modal companion diagnostics in precision medicine[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(2): 65-67. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220106-00004.

(收稿日期:2025-01-14)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时满足国际医学期刊编辑委员会(ICMJE)规定的以下4条标准:(1)参与选题和设计,或参与资料的分析与解释者;(2)撰写论文或对其学术内容的重要方面进行关键修改者;(3)对最终要发表的论文版本进行全面的审阅和把关者;(4)同意对论文的所有方面负责,保证对涉及研究工作的任何部分的准确性和科研诚信的问题进行恰当的调查,并及时解决者。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。

二、通信作者

署名在2人及以上时,在作者单位下方标注通信作者,其后给出作者姓名和Email;集体作者署名的文章,在集体作者名称下方标注通信作者,并在后面依次列出通信作者姓名、单位、城市名称、邮政编码和Email;仅有一位作者的,不再标注“通信作者:”,直接在作者单位下另起一行著录Email地址。应避免著录多位通信作者,若有特殊情况,例如指南共识类文章或规范的多中心、多学科临床随机对照研究,应由作者说明理由,可酌情增加通信作者,但不应超过3位,且不宜来自同一单位。

三、同等贡献作者

除多中心研究外,不建议著录同等贡献,需确定论文的主要责任者。同一单位同一科室作者不应著录同等贡献,且同等贡献作者不宜超过3位。确需著录同等贡献作者时,可在作者单位项后另起一行著录“××和××对本文有同等贡献”,英文为“×× and ×× contributed equally to the article”。

中华医学会杂志社