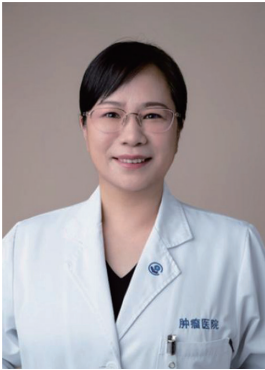




· 专家述评 ·



宋少莉，复旦大学附属肿瘤医院核医学科主任，上海市质子重离子医院核医学科主任，复旦大学附属肿瘤医院福建医院核医学科主任，复旦大学附属肿瘤医院厦门医院核医学科主任，上海分子影像探针工程技术研究中心主任。上海市领军人才，上海市优秀技术带头人，上海市最美女医师，上海市巾帼建功标兵，复旦大学“钟扬式”好老师。中华医学会核医学分会第十二届委员会肿瘤影像学组副组长，中国医师协会核医学医师分会委员兼诊疗一体化副组长，中国核学会核医学医师分会第十届理事会常务理事，上海市抗癌协会肿瘤核医学专委会主任委员，上海市核学会第十二届理事会副理事长，上海市核学会实验核医学与核药学会主任委员，上海市医学会第十届核医学分会副主任委员。担任《肿瘤影像学》副主编，《中华核医学与分子影像杂志》和《中国癌症杂志》常务编委，《European Journal of Nuclear Medicine》编委。主持国家自然科学基金（含重点）6项，专利23项，商业转化专利5项，在SCI收录期刊上发表论文120余篇。获2025年度上海市抗癌协会科技进步一等奖和2024年度上海市核学会科技奖（科普类）。

靶向TROP2核医学分子影像探针的研发进展

洪杏芳^{1, 2}, 刘秋芳¹, 许晓平¹, 宋少莉¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院核医学科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；
2. 大理大学医学部基础医学院病原生物学综合实验室，云南 大理 671000

[摘要] 滋养层细胞表面抗原2 (trophoblast cell surface antigen 2, TROP2) 是一种由肿瘤相关钙信号转导因子2 (tumor-associated calcium signal transducer 2, TACSTD2) 基因编码的单次跨膜表面糖蛋白，在多种恶性肿瘤细胞中高表达且呈现明显的组织特异性，在正常组织中几乎不表达，是癌症诊断和治疗的潜在理想靶点，特别是在抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate, ADC) 治疗中。TROP2靶向治疗的效果与TROP2表达水平密切相关，检测其表达水平可以有效地筛选潜在的获益患者和精准预测治疗反应，有利于提高疗效、减少不良反应并减轻患者的经济负担。全身、实时动态、可视化定量监测TROP2表达的时空异质性是当前亟待解决的关键问题。虽然免疫组织化学染色是检测其表达的金标准，但是也存在明显的局部性、有创性、难以多次多部位穿刺等局限性。基于放射性药物的非侵入性核医学分子成像技术提供了克服这些限制的潜力，可为后续治疗策略提供有价值的指导。常规靶向TROP2的放射性分子探针包括放射性标记单克隆抗体、纳米抗体和核酸适配体，使得TROP2动态表达的可视化定量监测成为可能。本文系统总结了TROP2靶向分子成像用于肿瘤诊断和治疗的研究进展，同时探讨了当前面临的挑战和克服当前技术局限、加快临床实施的创新途径。

[关键词] 滋养层细胞表面抗原2；放射性分子探针；正电子发射断层成像/计算机断层成像；分子诊疗

中图分类号：R445.1 文献标志码：A

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2025.05.003

基金项目：国家自然科学基金 (U23A20465)；上海市分子影像学重点实验室建设项目 (18DZ2260400)；上海市自然科学基金 (25ZR1402080)。

利益冲突：作者声明无利益冲突。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

引用本文：洪杏芳, 刘秋芳, 许晓平, 等. 靶向TROP2核医学分子影像探针的研发进展 [J]. 肿瘤影像学, 2025, 34(5): 454-460.

Funding: National Natural Science of China (U23A20465); Shanghai Key Laboratory of Molecular Imaging (18DZ2260400); Shanghai Natural Science Foundation (25ZR1402080).

Conflicts of interest: authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: HONG X F, LIU Q F, XU X P, et al. Advances in the development of TROP2-targeted nuclear medicine molecular imaging probes [J]. Oncoradiology, 2025, 34(5): 454-460.

Advances in the development of TROP2-targeted nuclear medicine molecular imaging probes HONG Xingfang^{1,2}, LIU Qiufang¹, XU Xiaoping¹, SONG Shaoli¹ (1. Department of Nuclear Medicine, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Comprehensive Laboratory of Pathogenic Biology, School of Basic Medical Sciences, Medical Department of Dali University, Dali 671000, Yunnan Province, China)

Correspondence to: SONG Shaoli E-mail: shaoli-song@163.com

[**Abstract**] Trophoblast cell surface antigen 2 (TROP2) is a single-pass transmembrane glycoprotein encoded by the tumor-associated calcium signal transducer 2 (TACSTD2) gene. It is overexpressed in various malignant tumor cells and exhibits significant tissue specificity, with almost no expression in normal tissues. TROP2 is considered a potential ideal target for cancer diagnosis and treatment, particularly in antibody-drug conjugate (ADC) therapies. The efficacy of TROP2-targeted therapies is closely related to TROP2 expression levels. Detecting its expression levels can effectively screen potential patients who will benefit from treatment and predict therapeutic responses accurately, helping to improve efficacy, reduce toxicity, and lower the economic burden on patients. A key challenge that needs to be addressed is the systemic, real-time, dynamic, and visualized quantitative monitoring of the spatiotemporal heterogeneity of TROP2 expression. While immunohistochemistry staining is the gold standard for detecting its expression, it has limitations such as being localized, invasive, and difficult for repeated or multi-site biopsies. Non-invasive nuclear medicine molecular imaging based on radiopharmaceuticals provides the potential to overcome these limitations, offering valuable guidance for subsequent treatment strategies. Conventional radiopharmaceutical molecular probes targeting TROP2 include radiolabeled monoclonal antibodies, nanobodies, and nucleic acid aptamers, making the visualized and quantitative monitoring of TROP2 dynamic expression possible. This article systematically summarized the research progress of TROP2-targeted molecular imaging for tumor diagnosis and treatment, while also discussing current challenges and innovative approaches to overcome technical limitations and accelerate clinical implementation.

[**Key words**] Trophoblast cell surface antigen 2; Radiolabeled molecular probe; Positron emission tomography/computed tomography; Molecular theragnostics

滋养层细胞表面抗原2 (trophoblast cell surface antigen 2, TROP2) 是一种在多种实体瘤中呈高表达的跨膜糖蛋白, 其异常表达与肿瘤增殖、侵袭及患者不良预后密切相关^[1]。靶向TROP2的核医学分子探针通过放射性核素标记技术, 实现对肿瘤组织的无创可视化检测, 为精准诊疗提供关键工具。TROP2在多种实体瘤中呈高表达, 现有TROP2靶向治疗药物 [如抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate, ADC)] 的疗效与肿瘤组织TROP2表达程度密切相关^[2-3], 亟需无创评估工具优化治疗方案。但传统影像学技术 [如计算机体层成像 (computed tomography, CT)、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)] 难以定量评估其表达水平, 而核医学靶向放射性药物可同时用于分子诊断 [如正电子发射体层成像 (positron emission tomography, PET)/CT] 和靶向内照射治疗 (如放射性核素靶向治疗), 因此临床迫切需求靶向TROP2的诊疗一体化探针来推动肿瘤TROP2靶向精准医学的发展。

近期靶向TROP2的新型核医学分子探针得到快速的发展, 较传统¹⁸F-FDG显像能更精准地检测原发及转移病灶, 在指导乳腺癌、肺癌、尿路上皮癌等肿瘤的治疗方面呈现出良好的临床转化应用前景^[4]。但是现有探针还存在以下问题: ① 特异性不足, 部分探针在正常组织 (如肺、皮肤) 中存在非特异性摄取, 影响诊断准确性; ② 临床验证滞后, 多数探针仍处于早期临床试验阶段, 缺乏大规模多中心研究验证其疗效和安全性; ③ 技术争议, ⁶⁸Ga与^{99m}Tc的临床应用价值存在争议, 前者灵敏度高但成本昂贵, 后者普及性强但分辨率较低; ④ 标准化缺失, TROP2表达评估缺乏统一标准, 影响探针疗效预测的可靠性。

为了解决现有探针存在的亲和力低、特异性差、正常器官或组织非特异性摄取高等问题, 亟需开发高特异性、低背景摄取的TROP2靶向核医学探针, 推动肿瘤精准诊疗, 并建立无创评估TROP2表达的技术体系, 优化靶向治疗 (如ADC) 的个体化应用, 因此, 本文对近年来发表

的关于靶向TROP2的核医学分子探针进行综述, 以期为后续探针的研发和临床验证提供参考。

1 TROP2靶点与癌症

TROP2是一种由肿瘤相关钙信号转导因子2 (tumor-associated calcium signal transducer 2, *TACSTD2*) 基因编码的由323个氨基酸残基组成的单次跨膜表面糖蛋白, 又被称为上皮糖蛋白1 (epithelial glycoprotein 1, EGP1) 和TACSTD2, 包含3个主要功能域: 细胞外结构域、跨膜区和细胞内结构域, 其中细胞外结构域由富含半胱氨酸的表皮生长因子样重复序列、甲状腺球蛋白1型结构域和一个贫半胱氨酸结构域组成, 单个跨膜螺旋组成跨膜区和细胞内尾部组成细胞内结构域^[1], TROP2和多个肿瘤关键蛋白, 胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)、claudin-1、claudin-7、cyclin D1和蛋白激酶C (protein kinase C, PKC) 等密切相关^[4], TROP2作为肿瘤相关钙离子信号换能器促进肿瘤的发生、增殖和转移。

TROP2高表达能够促进肿瘤细胞上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力, 同时抑制细胞凋亡, 从而促进肿瘤恶性进展^[5]。此外, TROP2还参与肿瘤微环境的调节和肿瘤血管生成过程, 进一步促进肿瘤的生长和转移。TROP2在正常组织和细胞中几乎不表达, 在多种上皮源性恶性肿瘤细胞中呈高表达且有明显的组织特异性。有研究^[2-3]报道, TROP2在宫颈癌、高级别脑胶质瘤、甲状腺癌、胸腺上皮瘤、泌尿系统肿瘤、乳腺癌、肺鳞状细胞癌、结直肠癌和胰腺癌中呈高表达, 但是在某些肉瘤和血液系统肿瘤中表达水平相对较低, 具有明显的肿瘤类型差异性。

TROP2表达水平与肿瘤的恶性程度呈现显著正相关^[6-7]。TROP2高表达的肿瘤往往表现出更强的侵袭性和转移倾向, 患者预后也相对较差。例如, 在三阴性乳腺癌中, TROP2的高表达与肿瘤的淋巴结转移、临床分期进展及生存率降低密切相关^[6]。在肺癌中, TROP2表达水平越高, 肿瘤的分化程度越低, 恶性程度越高, 患者的无

进展生存期和总生存期也越短^[7]。这种相关性可能源于TROP2促进肿瘤细胞增殖、抑制凋亡以及增强转移能力的多重生物学效应。因此TROP2是癌症诊断和治疗的潜在理想靶点。

2 靶向TROP2抗体类药物和ADC研发进展

基于TROP2在多种肿瘤中广泛高表达, 其不仅存在于细胞表面, 而且作为内化的细胞膜受体, 能被相应抗体有效识别, 靶向TROP2的治疗药物研发取得显著进展。尤其是ADC领域成果丰硕, ADC作为一种新型肿瘤靶向治疗策略, 由抗体/细胞毒性药物和化学连接物组成, 并显示出了高效精准的抗肿瘤作用。目前全球已有三款TROP2靶向ADC获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 分别是戈沙妥珠单抗、德达博妥单抗、芦康沙妥珠单抗^[8-9]。戈沙妥珠单抗是全球首个获批的TROP2 ADC, 由抗TROP2单克隆抗体hRS7通过可裂解连接子与DNA拓扑异构酶 I 抑制剂SN-38偶联而成^[10], 药物抗体比 (drug-to-antibody ratio, DAR) 约为7.6:1, 在人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阴性晚期乳腺癌中疗效优异, 随后适应证扩展至进展或转移性尿路上皮癌。然而戈沙妥珠单抗的局限性主要是其半衰期短 (11~14 h) 且其血液中药物浓度稳定性欠佳。

芦康沙妥珠单抗是中国首个自主研发的TROP2 ADC, 其获批标志着国产ADC研发的重大突破。该药适用于EGFR-TKI和含铂类药物化疗后进展的EGFR突变阳性非鳞状非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者。临床研究^[11-12]数据显示, 治疗组的中位无进展生存期 (progression free survival, PFS) 达5.7个月 (化疗组仅为2.3个月), 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 达到43.8% (化疗组为12.8%), 疗效显著优于化疗, 且具备与国际同类产品竞争的实力。

Dato-DXd是全球首个靶向TROP2的肺癌治疗ADC, 通过偶联抗TROP2抗体与拓扑异构酶 I 抑制剂, 展现出更强的临床疗效和安全性^[13-14]。其适用于经系统治疗的局部晚期

或转移性非鳞状NSCLC患者，具有半衰期长（4~5 d）、载荷能力强等优势，可降低脱靶毒性。目前，除已获批药物外，还有超15种TROP2 ADC（如SKB264、JS108等）处于临床试验阶段，标志着该领域进入快速发展的新阶段^[8]。

3 TROP2表达水平的异质性

虽然TROP2在多种不同类型肿瘤中高表达，但是其表达存在显著的时间和空间异质性^[3]。主要体现在以下几个方面。① 肿瘤类型差异：宫颈癌、三阴性乳腺癌、脑胶质瘤高表达（80%+）；神经内分泌肿瘤、前列腺癌、小细胞肺癌、肾细胞癌低表达；肉瘤、血液系统肿瘤（如急性髓系白血病）极低表达。② 动态变化特征：进展期随肿瘤恶化表达显著增加，化疗/靶向治疗可能诱导TROP2上调（耐药机制）或下调（如抗体降解）；由于异质性影响诊断、预后评估及ADC疗效预测，因此靶向TROP2治疗之前需要对TROP2的时空表达情况有一个全面的了解，评估TROP2表达的技术是指导和优化ADC治疗的关键。

4 评估TROP2表达的现有技术

鉴于TROP2的异质性表达影响疾病的诊断、预后评估及ADC疗效，准确检测TROP2表达水平对于患者分层/治疗方案的选择和预后评估具有重要意义。目前临床和研究中常用的TROP2检测技术主要包括免疫组织化学法（immunohistochemistry, IHC）/流式细胞术和分子生物学方法等。IHC是核心检测手段，通过抗体标记实现组织切片中TROP2的定位与半定量分析，具有高灵敏度、低成本及快速出结果的优势^[15]。但是其局限性在于依赖单点活检，无法全面反映肿瘤空间异质性（病灶间/内变异）及治疗中无法动态观察其表达变化，存在抽样偏倚风险^[11]。流式细胞术具有快速、高灵敏度的优点，可定量分析细胞表面TROP2表达（如荧光强度），但是无法提供空间分布信息，样本制备要求高，难以直接用于组织学分析。因此需开发无创、动态监测技术以克服IHC的时空限制，实现精准治疗评估。

5 核医学分子成像技术评估TROP2优势

核医学分子成像技术如PET和单光子发射计算机断层成像（single photon emission computed tomography, SPECT）具有高灵敏度，可动态、定量评估全身TROP2表达，突破传统活检的时空限制，推动个体化治疗发展。核医学成像技术以非侵入性、全身动态监测优势，成为TROP2检测的重要革新工具，显著提升肿瘤诊疗精准度^[16-17]。

5.1 放射性核素标记抗体类药物

由于最早开发的靶向TROP2药物为抗体类药物，因此在此基础上，放射性核素标记靶向TROP2抗体类探针发展最早。蔡伟波教授团队^[18]报道了⁸⁹Zr标记的靶向TROP2抗体探针⁸⁹Zr-DFO-AF650，成功实现胰腺癌动态成像，能显著区分瘤种差异：BxPC-3（28.8 %ID/g）>MIA PaCa-2（6.76 %ID/g）>AsPC-1（3.51 %ID/g），靶向性与IHC结果高度一致，可实时监测TROP2表达异质性。肝脏/脾脏摄取过高可能干扰诊断，需通过结构优化降低背景信号。该探针为TROP2靶向治疗监测提供了新工具，但需进一步改进以提高特异性。杨吉刚教授团队^[19]报道了靶向TROP2探针⁶⁴Cu/¹⁷⁷Lu-DOTA-IMB1636，其中 [⁶⁴Cu] Cu-NOTA-IMB1636在胰腺癌模型中48 h肿瘤摄取达8.95 %ID/g，具备定量评估能力。¹⁷⁷Lu-DOTA-IMB1636高剂量组疗效显著优于低剂量组，呈现剂量依赖性。但是长期治疗中肝、脾和骨的持续高摄取及骨摄取可能引发不良反应。该探针为TROP2靶向诊疗提供新方案，但需优化药代动力学以降低毒性风险。霍力教授和李方教授等^[20]报道了一种⁸⁹Zr/¹⁷⁷Lu-NY003探针，免疫PET/SPECT显示探针在TNBC（MDAMB-231）中随时间特异性累积，显著高于对照组（ $P < 0.05$ ），治疗组呈现剂量依赖性抗肿瘤效果，高剂量组疗效最优。该探针标志着TROP2靶向诊疗的范式革新，为TNBC提供精准治疗新策略。

5.2 放射性核素标记ADC类药物

2024年，杨志和朱华教授课题组^[21]报道了ADC类探针 [¹²⁴I] I-IMMU-132，该探针表现出

高特异性, 仅在TROP2阳性肿瘤 (Capan-1胰腺癌、MDA-MB-468 TNBC) 中显影, 阴性对照 (MCF-7) 无摄取。在MDA-MB-468模型中保持了良好的滞留能力, 具备了治疗潜力。该探针实现ADC的无创疗效预测, 为TROP2靶向治疗提供精准筛选工具。2025年, 蔡伟波教授等^[22]报道了TROP2靶向ADC类探针 [⁸⁹Zr] Zr-DFO-Trodelvy, 在TROP2高表达膀胱癌 (HT1376) 中48 h摄取达16.33 %ID/g, 显著高于中低表达模型 (T24: 6.20 %ID/g), 且可被原药阻断, 显示出良好的肿瘤特异性和持续性的积累。

靶向TROP2的抗体类和ADC类探针具有高亲和力和长效肿瘤滞留的优势, 但是也存在长循环时间和肝/脾/骨高摄取引发骨髓抑制的风险, 亟需开发新型探针突破现有技术瓶颈, 平衡诊疗需求与安全性。

5.3 放射性核素标记纳米抗体类药物

相对于传统的抗体分子, 纳米抗体的相对分子质量较小, 在保留传统抗体高亲和力和特异性

的同时实现快速肿瘤渗透, 尤其适用于血管化差或微肿瘤患者。纳米抗体可由微生物 (如大肠杆菌) 高效表达, 显著降低生产成本, 支持放射性核素标记等化学修饰, 兼容诊疗一体化开发, 纳米抗体以结构-功能协同优势, 为TROP2靶向探针提供更优的诊疗平衡方案。

2024年刘建军教授和魏伟军教授等^[23-24]报道了系列TROP2靶向纳米抗体类药物, 不同探针在多种肿瘤模型中的摄取不同 (表1)。并且其在肺癌肿瘤患者临床试验中, [¹⁸F] AIF-RESCA-T4能够有效地区分肺癌和肺炎, 相对于 [¹⁸F] F-FDG有显著的优势。

[⁶⁸Ga] Ga-NOTA-T4在肾脏、胰腺、甲状腺和颌下腺中呈高摄取, 而在脑、肌肉和骨骼中呈低摄取, 检测到19例原发性/复发性肿瘤^[25], 在脑部原发或转移的肿瘤, 其比 [¹⁸F] FDG表现出潜在的优势。说明 [⁶⁸Ga] Ga-NOTA-T4是一种评估TROP2表达水平和诊断实体肿瘤的无创工具。

表1 TROP2靶向纳米抗体类药物在不同肿瘤模型中的肿瘤摄取情况

Tab.1 Tumor uptake of TROP2-targeted nanobody drugs in different tumor models

药物	模型	肿瘤摄取/ (%ID/g)	肾脏摄取/ (%ID/g)
[⁶⁸ Ga] Ga-NOTA-RTD98	BxPC-3	6.25 ± 1.17	182.81 ± 8.67
	AsPC-1	3.38 ± 1.47	约180
[⁶⁸ Ga] Ga-NOTA-RTD01	T3M-4	3	高
[¹⁸ F] AIF-RESCA-T4	T3M-4	11.13 ± 1.53	—
[¹⁸ F] AIF-RESCA-RT4	T3M-4	8.83 ± 1.22	约120

2025年, Chen等^[26]成功制备靶向TROP2特异性的纳米抗体类探针 [⁶⁸Ga] Ga-MY6349, 该探针在多种肿瘤中的摄取普遍较高, 但在不同病变、患者和癌症类型之间存在显著的差异性。IHC检测的TROP2表达水平与肿瘤对 [⁶⁸Ga] Ga-MY6349摄取量呈显著的正相关。在乳腺癌、前列腺癌和甲状腺癌中, [⁶⁸Ga] Ga-MY6349比 [¹⁸F] FDG PET/CT显示出更高的肿瘤摄取。基于 [⁶⁸Ga] Ga-MY6349的PET/CT的技术不仅为临床TROP2的可视化评价提供了新的分子影像学手段, 更可为TROP2-ADC疗法的受益人群提供更加精准的筛选策略。

综上, 纳米抗体作为放射性分子探针, 结合

了其小尺寸、高亲和力、快速清除、较低免疫反应和生产成本等优势, 使其在医学成像和放射性治疗中展现出很大的潜力, 尤其是在靶向精度、治疗效果和不良反应控制方面比传统抗体具有更为突出的优势。

5.4 放射性核素标记核酸适配体类药物

2025年, 谭蔚泓院士和宋少莉教授^[27]联合报道了一种由碱基组成的抗TROP2单链核酸适配体探针 [⁶⁸Ga] Ga-NOTA-TRP-c, 其在动物模型中显示了TROP2阳性肿瘤的有效和精确分化, 能识别TROP2阳性小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC), 可以用于指导抗TROP2 ADC戈沙妥珠单抗治疗。这项研究强调了基于适配体

的分子成像和成像引导的戈沙妥珠单抗治疗作为SCLC靶向TROP2治疗的潜力。

综上,不同TROP2靶向核医学分子探针在肿瘤诊疗中展现出多样化应用价值。在诊断方面,这些探针能够实现TROP2阳性肿瘤的早期检测、精准分期和异质性评估。在指导治疗方面,分子显像结果可用于筛选适合TROP2靶向治疗的患者,预测治疗反应、避免无效治疗、降低患者医疗负担和避免错过最佳治疗时间。在疗效监测方面,系列显像可以动态观察治疗过程中TROP2表达变化,早期评估治疗效果。此外,基于同一靶点的治疗性核素(如 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 、 ^{161}Te 和 ^{211}At)标记探针还可实现“诊疗一体化”,将诊断与靶向放射性核素治疗有机结合,进一步提高TROP2靶向治疗的效果。

6 面临的挑战

尽管靶向TROP2的核医学分子探针已取得显著进展,但仍面临一些挑战,例如抗体类探针血液清除慢,靶本比提升受限,血液及正常器官的辐射损伤比较大,小分子探针亲和力和特异性不足,肿瘤滞留时间短。未来探针设计需要优化靶向分子结构,平衡药代动力学、亲和力和特异性,同时探索新型放射性标记策略、新型给药策略、提高探针稳定性和显像性能。放射性药物临床试验设计面临多重瓶颈,例如,安全性评价复杂放射性药物兼具化学毒性和辐射损伤双重风险,且迟发性毒性(如骨髓抑制、致癌性)需长期随访,受试者招募困难,药物的质量控制与标准化不足,监管体系待完善,临床试验用药品生产环节监管缺位等诸多挑战。随着这些技术难题逐步解决,TROP2靶向核医学显像将在肿瘤精准医疗中发挥越来越重要的作用。

7 总结与展望

靶向TROP2的放射性药物在未来多种肿瘤诊疗领域具有广阔发展前景,其未来研究方向将可能从技术创新和临床应用扩展等方面展开。①设计新型靶向分子进一步提升探针性能:开发双特异性抗体片段可同时靶向TROP2和其他肿瘤相关抗原,提高特异性;开发单域抗体和多肽或小分子等的融合体;②多模态分子探针的开发:融

合CT或MRI探针和核医学功能代谢显像探针,构建多模态分子探针,同时提供功能代谢信息和解剖学信息,从而进一步提高诊断准确度,尤其是微小转移灶的诊断准确度;③诊疗一体化探针的设计开发:基于同一靶向分子的诊断性和治疗性探针组合使用;④将TROP2靶向配体和 α 核素相结合,充分发挥特异性靶向和对肿瘤细胞的有效杀伤作用,可实现“所见即所治”的精准诊疗模式;⑤TROP2和其他靶向药物的联合治疗和联合监测;⑥基于人工智能和计算机模拟的高通量放射性药物筛选体系的建立;⑦扩展TROP2诊疗探针在非肿瘤疾病适应证,如炎症、自身免疫性疾病和纤维化疾病。

总之,靶向TROP2的分子探针正朝着更精准、更智能、更临床友好的方向快速发展。技术进步与临床需求的双轮驱动将加速这一领域的创新突破,最终实现从基础研究到临床应用的完整转化,为肿瘤患者带来更精准、更有效的诊疗体验。未来5~10年,我们有望见证更多高性能TROP2靶向探针进入临床实践,深刻改变肿瘤精准医疗的格局。

第一作者:

洪杏芳 (ORCID: 0009-0009-5441-6777), 博士研究生在读, 实验师。

通信作者:

宋少莉 (ORCID: 0000-0003-2544-7522), 医学博士, 教授, 主任医师, 核医学科主任, E-mail: shaoli-song@163.com。

作者贡献声明:

洪杏芳: 文献调研与写作; 刘秋芳: 文献调研; 许晓平: 写作指导; 宋少莉: 提出课题方向, 整体指导。

[参 考 文 献]

- [1] QIU S Y, ZHANG J P, WANG Z, et al. Targeting Trop-2 in cancer: recent research progress and clinical application [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(4): 188902.
- [2] WEN Y, OUYANG D J, ZOU Q Y, et al. A literature review of the promising future of TROP2: a potential drug therapy target [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(24): 1403.
- [3] SHVARTSUR A, BONAVIDA B. Trop2 and its overexpression in cancers: regulation and clinical/therapeutic implications [J]. *Genes Cancer*, 2015, 6(3/4): 84-105.
- [4] LOMBARDI P, FILETTI M, FALCONE R, et al. Overview of trop-2 in cancer: from pre-clinical studies to future directions in clinical settings [J]. *Cancers*, 2023, 15(6): 1744.

- [5] LI X X, TENG S F, ZHANG Y Y, et al. TROP2 promotes proliferation, migration and metastasis of gallbladder cancer cells by regulating PI3K/AKT pathway and inducing EMT [J] . *Oncotarget*, 2017, 8(29): 47052–47063.
- [6] IZCI H, PUNIE K, WAUMANS L, et al. Correlation of TROP-2 expression with clinical-pathological characteristics and outcome in triple-negative breast cancer [J] . *Sci Rep*, 2022, 12(1): 22498.
- [7] QIAN X Y, LUO C H, FANG C, et al. High Trop-2 expression in pulmonary sarcomatoid carcinoma reveals antibody-drug conjugate targeting Trop-2 is a promising therapeutic approach [J] . *J Transl Med*, 2025, 23(1): 853.
- [8] LIU X L, MA L N, LI J, et al. Trop2-targeted therapies in solid tumors: advances and future directions [J] . *Theranostics*, 2024, 14(9): 3674–3692.
- [9] SIBOMANA O. FDA approves Datroway: a novel therapy for HR-positive, HER2-negative metastatic breast cancer [J] . *Ann Med Surg*, 2025, 87(4): 2521–2522.
- [10] GOLDENBERG D M, SHARKEY R M. Sacituzumab govitecan, a novel, third-generation, antibody-drug conjugate (ADC) for cancer therapy [J] . *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(8): 871–885.
- [11] OUYANG Q C, RODON J, LIANG Y, et al. Results of a phase 1/2 study of sacituzumab tirumotecan in patients with unresectable locally advanced or metastatic solid tumors refractory to standard therapies [J] . *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 61.
- [12] YIN Y M, FAN Y, OUYANG Q C, et al. Sacituzumab tirumotecan in previously treated metastatic triple-negative breast cancer: a randomized phase 3 trial [J] . *Nat Med*, 2025, 31(6): 1969–1975.
- [13] AHN M J, TANAKA K, PAZ-ARES L, et al. Datopotamab deruxtecan versus docetaxel for previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer: the randomized, open-label phase III TROPION-Lung01 study [J] . *J Clin Oncol*, 2025, 43(3): 260–272.
- [14] BARDIA A, KROP I E, KOGAWA T, et al. Datopotamab deruxtecan in advanced or metastatic HR+/HER2- and triple-negative breast cancer: results from the phase I TROPION-PanTumor01 study [J] . *J Clin Oncol*, 2024, 42(19): 2281–2294.
- [15] BYCHKOV A, SAMPATANUKUL P, SHUANGSHOTI S, et al. TROP-2 immunohistochemistry: a highly accurate method in the differential diagnosis of papillary thyroid carcinoma [J] . *Pathology*, 2016, 48(5): 425–433.
- [16] YE L, CHEN H J, WU D. TROP2-targeted molecular imaging: a promising tool for precision oncology [J] . *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2025, 15(3): 109–123.
- [17] LIU Y S, HUANG W P, SALADIN R J, et al. Trop2-targeted molecular imaging in solid tumors: current advances and future outlook [J] . *Mol Pharm*, 2024, 21(12): 5909–5928.
- [18] CHEN W Y, LI M, YOUNIS M H, 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.
- [19] LI C C, LIU J, YANG X, et al. Theranostic application of $^{64}\text{Cu}/^{177}\text{Lu}$ -labeled anti-TROP2 monoclonal antibody in pancreatic cancer tumor models [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 50(1): 168–183.
- [20] WU Y T, LI T, ZHANG X Z, 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.
- [21] ZENG Z Q, ZHENG Y, YAN X Q, 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.
- [22] HUANG W P, SUN X Y, LIANG Y T, et al. [^{89}Zr] Zr-DFO-Trodelvy immunoPET for noninvasive TROP2 imaging in bladder cancer [J] . *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2025, 15(3): 87–96.
- [23] HUANG W, LIANG C Y, 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.
- [24] HUANG W, CAO M, WU Y F, 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.
- [25] JIANG D L, CHU Z H, WU Y F, et al. [^{68}Ga] Ga-NOTA-T4 ImmunoPET imaging for evaluating TROP2 expression in patients with solid tumors [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2025, 52(12): 4547–4557.
- [26] CHEN H J, ZHAO L, PANG Y Z, et al. ^{68}Ga -MY6349 PET/CT imaging to assess TROP2 expression in multiple types of cancer [J] . *J Clin Investig*, 2025, 135: e185408.
- [27] CHEN Y M, LIU X W, SUN Y, et al. Noninvasive molecular imaging using anti-TROP-2 aptamer for targeted therapy of small cell lung cancer [J] . *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 182.

(收稿日期: 2025-09-19 修回日期: 2025-10-13)