



· 综述 ·

# 靶向TROP2在胰腺癌治疗中的潜力

李语婕, 陈 颢

复旦大学附属肿瘤医院中西医结合科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 胰腺癌是发病率高、进展速度快且生存率低的一种恶性肿瘤, 临床上亟待寻找可用于精准治疗或提高预后的新靶标。近年来研究发现, 滋养层细胞表面抗原2 (trophoblast cell surface antigen 2, TROP2) 在多种恶性肿瘤中高表达, 通过细胞表面受体信号参与恶性肿瘤细胞的增殖、迁移及黏附等进展过程。概述TROP2在胰腺癌中的表达、参与介导的信号转导通路及以TROP2为靶点的抗肿瘤药物的研究进展, 为靶向TROP2在胰腺癌治疗中的机制和提高胰腺癌患者预后方面提供参考。

[关键词] 胰腺癌; 滋养层细胞表面抗原2; 靶向治疗; 研究进展

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.03.010

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)03-0268-06

**Potential of targeting TROP2 in the treatment of pancreatic cancer** LI Yujie, CHEN Hao (Department of Integrative Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: CHEN Hao E-mail: chengkll@sina.com

[Abstract] Pancreatic cancer is a malignant tumor with high incidence, rapid progression and low survival rate. It is in urgent need of new targets for precise treatment or improvement of prognosis. In recent years, it has been found that trophoblast cell surface antigen 2 (TROP2) is highly expressed in a variety of malignant tumors and participates in the progress of proliferation, migration and adhesion of malignant tumor cells through cell surface receptor signals. In this paper, the expression of TROP2 in pancreatic cancer, the signaling pathway involved in the mediation of TROP2 and the research progress of antitumor drugs targeting TROP2 were summarized, which provided some references for the mechanism of targeting TROP2 in the treatment of pancreatic cancer and the improvement of prognosis of patients.

[Key words] Pancreatic cancer; Trophoblast cell surface antigen 2; Targeted therapy; Research progress

胰腺癌是指起源于胰腺体外分泌部的导管上皮腺癌, 胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 约占90%。胰腺癌发展迅速且后果严重, 2020年报告了全球495 773例胰腺癌新发病例<sup>[1]</sup>。总的5年生存率小于10%, 大多数患者存在无法手术和无法治愈的肿瘤<sup>[2]</sup>。胰腺癌的早期症状隐匿导致确诊时往往已经达到晚期, 不能进行手术切除, 再加上胰腺癌极具侵袭性且易发生转移<sup>[3]</sup>, 这是导致胰腺癌患者高死亡率的原因之一。胰腺癌发病率非常稳定<sup>[4]</sup>, 一项针对欧盟国家的研究<sup>[5]</sup>预测, 2025年胰腺癌将超过乳腺癌, 成为癌症相关性死亡的

第三大原因。另一项研究<sup>[6]</sup>预计到2030年, 胰腺癌将可能成为癌症相关性死亡的第二大原因, 从如此严峻的统计数据来看, 临床上亟待寻找可用于胰腺癌精准治疗或提高生存率的新靶标。滋养层细胞表面抗原2 (trophoblast cell surface antigen 2, TROP2), 又称肿瘤相关钙信号转导蛋白2 (tumor-associated calcium signal transducer 2, TACSTD2), 是一种I型跨膜细胞表面糖蛋白, 是TACSTD2基因编码的蛋白产物。TROP2最初发现于人胎盘滋养层细胞, 是一种细胞内钙信号传感器, 在许多正常组织中均有表达, 但在大多数人类肿瘤中高表达<sup>[7]</sup>。TROP2的表达

依赖于多种转录因子，主要是肝细胞核因子4 $\alpha$ （hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$ , HNF4 $\alpha$ ）<sup>[8]</sup>。这种跨膜糖蛋白在多种细胞信号转导通路中发挥作用，它向细胞发出自我更新、增殖和入侵的信号<sup>[9]</sup>。目前以TROP2为泛癌靶点的药物在临床试验中取得了阶段性成果<sup>[10]</sup>，本文概述TROP2在胰腺癌中的表达、可能参与的信号转导通路及以TROP2为靶点的抗肿瘤药物的研究进展，为靶向TROP2在胰腺癌治疗中的机制和提高患者预后方面提供参考。

## 1 TROP2在胰腺癌中的表达和意义

### 1.1 体外和体内实验中TROP2的表达和意义

TROP2通过细胞表面受体信号在肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭及转移等方面发挥作用<sup>[11]</sup>。在体外实验中抑制TROP2基因表达，可显著降低胰腺癌细胞增殖率并促进细胞凋亡，体内实验<sup>[12]</sup>证明，TROP2基因的mRNA表达水平明显高于癌旁组织。

在胰腺癌BALB/c裸小鼠皮下移植瘤模型中研究TROP2的表达，观察到在3种不同的胰腺癌细胞株中，TROP2表达都处于高水平<sup>[13]</sup>。Cubas等<sup>[14]</sup>研究发现，TROP2可能介导胰腺癌肝转移，将表达TROP2的胰腺癌细胞接种到免疫缺陷小鼠胰腺尾部，约1/3出现肝转移的迹象。TROP2已被发现在多种肿瘤的侵袭、转移中发挥作用，包括胆囊癌、胃癌、结肠癌、子宫内膜癌、乳腺癌、宫颈癌、甲状腺癌、胶质母细胞瘤及口腔癌等<sup>[15-23]</sup>，但TROP2介导胰腺癌转移的具体机制还不清楚。

### 1.2 临床试验中TROP2的表达和意义

TROP2表达与肿瘤恶性程度及预后有关，仇金荣等<sup>[24]</sup>研究发现，人胰腺癌组织分化程度越低，TROP2阳性表达程度越高，与患者年龄和性别无关。Fong等<sup>[25]</sup>研究了TROP2表达在胰腺癌患者预后预测中的价值，在197个肿瘤样本中有109个（55%）可检测到TROP2高表达，生存曲线显示，TROP2高表达与患者总生存率降低显著相关，单因素分析显示，TROP2高表达与组织学分级及淋巴结转移显著相关。多因素分析证实，TROP2高表达是不良总生存期的独立预后因子。

此外，在接受治愈性手术的患者亚组中，TROP2高表达与缩短的无进展生存期显著相关。

## 2 TROP2参与多种细胞信号转导通路

TROP2参与多种与肿瘤发展相关的分子通路，它有很多配体，包括胰岛素样生长因子-1（insulin-like growth factors-1, IGF-1）、紧密连接蛋白1（claudin-1）、紧密连接蛋白7（claudin-7）、细胞周期蛋白D1（cyclin D1）和蛋白激酶C（protein kinase C, PKC），主要通过调节钙离子（Ca<sup>2+</sup>）信号通路、细胞周期蛋白表达及降低纤连蛋白黏附作用来促进肿瘤细胞生长、增殖和转移<sup>[26]</sup>。

### 2.1 Ca<sup>2+</sup>信号通路

TROP2胞内结构域有一个磷脂酰肌醇二磷酸（phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2）的同源结构域，当配体结合G蛋白偶联受体，然后由Gq蛋白激活磷脂酶C（phospholipase C, PLC）将膜上的PIP2分解为二脂酰甘油（diacyl glycerol, DAG）和三磷酸肌醇（inositol 1,4,5-triphosphate, IP3）。IP3与内质网上的特异性受体结合，促进内质网释放Ca<sup>2+</sup>到细胞质中，而DAG在Ca<sup>2+</sup>的协同下激活PKC。TROP2蛋白的丝氨酸303位点（S303）被PKC磷酸化的过程被认为是参与钙信号调节的环节<sup>[27]</sup>，然而另一项研究<sup>[28]</sup>证明，丝氨酸322位点（S322）才是被PKC磷酸化的位点，这种丝氨酸位点的磷酸化通过使claudin-7减少定位到细胞边缘，从而增强细胞的运动能力。

### 2.2 丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases, MAPK）信号转导通路

在小鼠模型和人胰腺及结直肠癌细胞中都观察到TROP2过表达后细胞外调节蛋白激酶1/2（extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2）的激活，TROP2分子通过MAPK信号通路发挥作用，通过增加cyclin D1和cyclin E的水平，下调p27表达，从而增加ERK1/2的磷酸化水平，介导细胞周期的进展。此外Ca<sup>2+</sup>信号通路也可激活MAPK信号通路，增强转录因子活化蛋白1（activator protein-1, AP-1）的活性，下调Bcl-2基因表达，抑制凋亡。AP-1又可促进

cyclin D/E和细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 表达, 促进细胞周期。而DAG进一步激活PKC, 正反馈调节TROP2的磷酸化<sup>[29]</sup>。所以PKC和MAPK信号通路都可能参与TROP2诱导的肿瘤细胞生长。此外, ERK信号通路通过调节基质金属蛋白酶2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2) 的表达来调节癌细胞的侵袭<sup>[21]</sup>。

### 2.3 Notch1-HES1信号通路

Notch1蛋白是通路中的一种受体, 介导两个细胞相互靠近接触后的活化效应。周童等<sup>[12]</sup>利用RNA干扰技术抑制胰腺癌细胞中TROP2基因的表达, 发现caspase 3蛋白表达升高, Notch1、HES1蛋白表达降低, 提示抑制TROP2可能通过Notch1信号通路抑制肿瘤细胞增殖, 促进细胞凋亡。

### 2.4 磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶B (protein kinase B, AKT) 信号转导通路

TROP2通过AKT信号转导通路诱导肿瘤生长, 并决定细胞对AKT抑制剂的敏感性。AKT信号转导通路由上游磷酸化活化而启动, 又通过下游多种途径对靶蛋白进行磷酸化, 发挥抗凋亡作用。由于AKT的激活需要重新募集到细胞膜上, 研究<sup>[30]</sup>发现, AKT与TROP2紧密共定位在癌细胞的细胞膜上, 且与TROP2共定位的AKT在T308和S473激活位点都被磷酸化, 提示AKT的募集依赖于TROP2。

## 3 以TROP2为靶点的抗胰腺癌药物

### 3.1 抗TROP2抗体

Ikeda等<sup>[31]</sup>制备了一种新的抗TROP2抗体, 命名为Pr1E11, 能与TROP2高亲和力特异性结合, 可识别多种上皮癌细胞系和原发性胰腺癌组织。基于一个富含半胱氨酸的结合表位, 可能激发不同于其他抗TROP2抗体的生物活性, 并可能成为多种上皮性肿瘤单克隆抗体治疗的潜在候选药物。

### 3.2 抗体药物偶联物 (antibody drug conjugate, ADC)

ADC由单克隆抗体、毒素分子和连接子组

成。利用单克隆抗体靶向性定位癌细胞, ADC与靶癌细胞结合后被溶酶体溶解, 释放毒素分子杀死癌细胞。其中, 连接子要满足两个条件: 连接子在血液中无法被分解, 而当ADC进入癌细胞之后, 连接子要能正常分解, 从而释放毒素分子杀死癌细胞, 并且保证每个单克隆抗体连接的毒素分子等量。

沙伊图珠单抗 (sacituzumab govitecan, SG) 由抗TROP2免疫球蛋白G (immunoglobulin G, IgG) 与SN-38组成的首个针对TROP2的ADC, 是利用人源化抗体hRS7作为靶向载体与伊立替康活性代谢产物SN-38偶联而成的。与大多数使用超毒药物和稳定接头的ADC不同, SG使用一种中等毒性的药物, 在SN-38和接头之间具有中等稳定的碳酸键<sup>[13]</sup>。研究<sup>[32]</sup>发现, 与伊立替康相比, SG为肿瘤提供的SN-38是伊立替康的20~136倍, 血药浓度是伊立替康的20~40倍, SG可以更好地输送SN-38至肿瘤部位, 提高血药浓度。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已宣布批准SG用于一线和二线治疗失败的转移性三阴性乳腺癌患者, 是首款靶向TROP2蛋白的ADC类药物<sup>[33]</sup>, 最近又在非小细胞肺癌和尿路上皮癌中获批<sup>[34]</sup>。Ⅲ期临床研究<sup>[35]</sup>证明, 与标准化疗相比, SG对经过化疗无效或进展的表达中高水平TROP2的转移性三阴性乳腺癌患者有益, 应用SG患者的无进展生存期和总生存期明显长于单药化疗, 但骨髓抑制和腹泻更常见<sup>[36]</sup>。在胰腺癌中, 有I/Ⅱ期临床试验<sup>[10]</sup>证实SG对高表达TROP2的胰腺肿瘤有抗癌活性, 安全性试验发现常见的不良反应为恶心 (62.6%)、腹泻 (56.2%)、疲劳 (48.3%)、脱发 (40.4%) 和嗜中性粒细胞减少 (57.8%)。

Strop等<sup>[37]</sup>利用位点特异性转谷氨酰胺酶和微管抑制剂连接子PF-06380101开发了一种可切割的TROP2介导的ADC (RN927C)。RN927C是一种位点特异性的TROP2 ADC, 稳定性增强, 在临床前实体肿瘤模型中非常有效。Okajima等<sup>[38]</sup>开发了新型抗TROP2 ADC datopatamab deruxtecan (Dato-DXd), 在临床前

研究模型中, Dato-DXd对TROP2表达的肿瘤也显示出抗肿瘤活性。

Mao等<sup>[39]</sup>将一种新的抗TROP2 Fab抗体与阿霉素(doxorubicin, DOX)偶联, 形成ADC TROP2 Fab-DOX, TROP2 Fab-DOX呈剂量依赖性地抑制胰腺癌细胞增殖和迁移, 在体内抑制胰腺癌移植瘤的生长, 并且其对胰腺癌细胞的抑制率高于相同浓度的DOX。

### 3.3 靶向免疫双抗疗法

靶向抗CD3/TROP2双特异性抗体有效诱导T细胞介导的对表达TROP2的胰腺癌的杀伤, 此外干扰素 $\alpha$ 还能增强这种杀伤作用<sup>[40]</sup>。在包括胰腺癌的多种实体肿瘤中, 靶向TROP2的嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)可以抑制肿瘤生长, 尤其是基于CD27的靶向TROP2的CAR-T表现出较高的抗肿瘤活性, TROP2可能为CAR-T细胞免疫治疗提供一个潜在靶点<sup>[41]</sup>。

### 3.4 光免疫疗法(photoimmunotherapy, PIT)

人源化抗TROP2单克隆抗体结合光敏剂IR700(TROP2-IR700)偶联物在与目标分子结合时被近红外辐射激活, IR700吸收700 nm波长的近红外线并引起化学变化, 体外实验<sup>[42]</sup>证实, TROP2-IR700吸收光能并产生热量, 从而损害癌细胞。静脉注射TROP2-IR700后能定位于小鼠异种移植瘤并能显著抑制肿瘤生长。

## 4 小结

TROP2已被证明在许多肿瘤中过表达, 但在其他非癌细胞类型中也显示出不同水平的表达<sup>[26]</sup>。这一发现表明, 针对TROP2治疗药物的开发可能需要针对恶性肿瘤组织的靶向策略, 以便将靶向药物对表达高水平TROP2的基本正常组织的潜在毒性降至最低。许多传统信号传导通路中的分子已被证明与TROP2的作用相关, 但具体通路及作用机制仍不明确, TROP2在胰腺癌的发生、发展、侵袭和转移过程中参与的环节还需要进一步探索。大多数研究针对从靶标测量如TROP2推断药物反应, 而测量目标激活分子调控网络的方法相对较少。如果将AKT活性作为肿瘤治疗的靶点, 将有利于把预测药物反应的

途径从靶点检测转变为监测靶点激活分子调控网络<sup>[30]</sup>, 这对药物作用于靶蛋白从而改变表型的通路和机制研究提供了新思路。Sharkey等<sup>[32]</sup>通过体外细胞毒性和体内实验证明, 抗TROP2结合物在治疗胃癌方面优于milatuzumab-SN-38(一种与SN-38结合的抗CD74抗体), 然而在胰腺癌动物模型中milatuzumab-SN-38却更有效。尚缺乏相关试验说明靶向TROP2与其他疗法相比在无进展生存期与生存率方面有何优势。目前, 评估SG单独或联合治疗效果的临床试验正在各个癌种中进行, 临床试验<sup>[10]</sup>结果表明, 以TROP2为靶点的药物在实体癌患者中产生的不良反应可控, 但纳入的胰腺癌患者数量仍然较少。总之, TROP2作为胰腺癌发生、发展多条信号转导通路的靶点之一, 在寻求新的治疗方案中展现出潜在的价值。

## [参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] DROUILLARD A, MANFREDI S, LEPAGE C, et al. Epidemiology of pancreatic cancer [J]. *Bull Du Cancer*, 2018, 105(1): 63-69.
- [3] GIOVANNETTI E, VAN DER BORDEN C L, FRAMPTON A E, et al. Never let it go: stopping key mechanisms underlying metastasis to fight pancreatic cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 44: 43-59.
- [4] CARIOLI G, MALVEZZI M, BERTUCCIO P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2021 with focus on pancreatic and female lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(4): 478-487.
- [5] FERLAY J, PARTENSKY C, BRAY F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017 [J]. *Acta Oncol*, 2016, 55(9/10): 1158-1160.
- [6] RAHIB L, SMITH B D, AIZENBERG R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(11): 2913-2921.
- [7] PERRONE E, MANARA P, LOPEZ S, et al. Sacituzumab govitecan, an antibody-drug conjugate targeting trophoblast cell-surface antigen 2, shows cytotoxic activity against poorly differentiated endometrial adenocarcinomas *in vitro* and *in vivo* [J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(3): 645-656.
- [8] ZAMAN S, JADID H, DENSON A C, et al. Targeting Trop-2 in

- solid tumors: future prospects [ J ] . *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 1781–1790.
- [ 9 ] LENÁRT S, LENÁRT P, ŠMARDA J, et al. Trop2: jack of all trades, master of none [ J ] . *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): E3328.
- [ 10 ] BARDIA A, MESSERSMITH W A, KIO E A, et al. Sacituzumab govitecan, a Trop-2-directed antibody-drug conjugate, for patients with epithelial cancer: final safety and efficacy results from the phase I/II IMMU-132-01 basket trial [ J ] . *Ann Oncol*, 2021, 32(6): 746–756.
- [ 11 ] 张玉洁, 孙怡琳, 朱 莘, 等. 人肿瘤关联钙信号转导因子2的生物信息学分析 [ J ] . *医学研究生学报*, 2020, 33(6): 570–576.
- ZHANG Y J, SUN Y L, ZHU P, et al. Bioinformatic analysis of the structure and function of human TACSTD2 [ J ] . *J Med Postgrad*, 2020, 33(6): 570–576.
- [ 12 ] 周 童, 张远鹏, 张启文. 靶向抑制TROP2基因表达对胰腺癌细胞生物学特性的影响研究 [ J ] . *癌症进展*, 2018, 16(3): 290–294.
- ZHOU T, ZHANG Y P, ZHANG Q W. Effect of targeted inhibition of TROP2 gene expression on the biological characteristics of pancreatic cancer cells [ J ] . *Oncol Prog*, 2018, 16(3): 290–294.
- [ 13 ] CARDILLO T M, GOVINDAN S V, SHARKEY R M, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-trop-2/SN-38 antibody-drug conjugate: characterization and efficacy in pancreatic, gastric, and other cancers [ J ] . *Bioconjug Chem*, 2015, 26(5): 919–931.
- [ 14 ] CUBAS R, ZHANG S, LI M, et al. Trop2 expression contributes to tumor pathogenesis by activating the ERK MAPK pathway [ J ] . *Mol Cancer*, 2010, 9: 253.
- [ 15 ] 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.
- [ 16 ] ZHAO W, JIA L, KUAI X, et al. The role and molecular mechanism of Trop2 induced epithelial-mesenchymal transition through mediated  $\beta$ -catenin in gastric cancer [ J ] . *Cancer Med*, 2019, 8(3): 1135–1147.
- [ 17 ] GUERRA E, TREROTOLA M, RELLI V, et al. Trop-2 induces ADAM10-mediated cleavage of E-cadherin and drives EMT-less metastasis in colon cancer [ J ] . *Neoplasia*, 2021, 23(9): 898–911.
- [ 18 ] SUN X T, XING G Y, ZHANG C, et al. Knockdown of Trop2 inhibits proliferation and migration and induces apoptosis of endometrial cancer cells via AKT/ $\beta$ -catenin pathway [ J ] . *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(2): 141–148.
- [ 19 ] ZHAO W, KUAI X W, ZHOU X Y, et al. Trop2 is a potential biomarker for the promotion of EMT in human breast cancer [ J ] . *Oncol Rep*, 2018, 40(2): 759–766.
- [ 20 ] LIU T, LIU Y Y, BAO X X, et al. Overexpression of TROP2 predicts poor prognosis of patients with cervical cancer and promotes the proliferation and invasion of cervical cancer cells by regulating ERK signaling pathway [ J ] . *PLoS One*, 2013, 8(9): e75864.
- [ 21 ] GUAN H Y, GUO Z J, LIANG W W, et al. Trop2 enhances invasion of thyroid cancer by inducing MMP2 through ERK and JNK pathways [ J ] . *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 486.
- [ 22 ] HOU J B, LV A, DENG Q, et al. TROP2 promotes the proliferation and metastasis of glioblastoma cells by activating the JAK2/STAT3 signaling pathway [ J ] . *Oncol Rep*, 2019, 41(2): 753–764.
- [ 23 ] TANG G X, TANG Q, JIA L Z, et al. TROP2 increases growth and metastasis of human oral squamous cell carcinoma through activation of the PI3K/AKT signaling pathway [ J ] . *Int J Mol Med*, 2019, 44(6): 2161–2170.
- [ 24 ] 仇金荣, 唐 奇, 林 红, 等. 人滋养层细胞表面抗原2在胰腺癌中的表达及其临床意义 [ J ] . *中华医学杂志*, 2011, 91(2): 103–106.
- QIU J R, TANG Q, LIN H, et al. Expression and clinical significance of Trop-2 in human pancreatic cancer [ J ] . *Natl Med J China*, 2011, 91(2): 103–106.
- [ 25 ] FONG D, MOSER P, KRAMEL C, et al. High expression of TROP2 correlates with poor prognosis in pancreatic cancer [ J ] . *Br J Cancer*, 2008, 99(8): 1290–1295.
- [ 26 ] SHVARTSUR A, BONAVIDA B. Trop2 and its overexpression in cancers: regulation and clinical/therapeutic implications [ J ] . *Genes Cancer*, 2015, 6(3/4): 84–105.
- [ 27 ] MCDUGALL A R A, TOLCOS M, HOOPER S B, et al. Trop2: from development to disease [ J ] . *Dev Dyn*, 2015, 244(2): 99–109.
- [ 28 ] MORI Y, AKITA K, OJIMA K, et al. Trophoblast cell surface antigen 2 (Trop-2) phosphorylation by protein kinase C  $\alpha/\delta$  (PKC $\alpha/\delta$ ) enhances cell motility [ J ] . *J Biol Chem*, 2019, 294(30): 11513–11524.
- [ 29 ] 于 群, 苗庆芳. 抗肿瘤药物靶点Trop2研究进展 [ J ] . *中国医药生物技术*, 2018, 13(4): 353–357.
- YU Q, MIAO Q F. Research progress in antitumor molecular target Trop2 [ J ] . *Chin Med Biotechnol*, 2018, 13(4): 353–357.
- [ 30 ] GUERRA E, TREROTOLA M, TRIPALDI R, et al. Trop-2 induces tumor growth through AKT and determines sensitivity to AKT inhibitors [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2016, 22(16): 4197–4205.
- [ 31 ] IKEDA M, YAMAGUCHI M, KATO K, et al. Pr1E11, a novel anti-TROP-2 antibody isolated by adenovirus-based antibody screening, recognizes a unique epitope [ J ] . *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(4): 877–882.
- [ 32 ] SHARKEY R M, MCBRIDE W J, CARDILLO T M, et al. Enhanced delivery of SN-38 to human tumor xenografts with an anti-trop-2-SN-38 antibody conjugate (sacituzumab govitecan) [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2015, 21(22): 5131–5138.
- [ 33 ] WAHBY S, FASHOYIN-AJE L, OSGOOD C L, et al. FDA approval summary: accelerated approval of sacituzumab govitecan-hziy for third-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2021, 27(7): 1850–1854.

- [ 34 ] CRISCITIELLO C, MORGANTI S, CURIGLIANO G. Antibody–drug conjugates in solid tumors: a look into novel targets [ J ] . J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 20.
- [ 35 ] BARDIA A, TOLANEY S M, 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.
- [ 36 ] BARDIA A, HURVITZ S A, TOLANEY S M, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple–negative breast cancer [ J ] . N Engl J Med, 2021, 384(16): 1529–1541.
- [ 37 ] STROP P, TRAN T T, DORYWALSKA M, et al. RN927C, a site–specific trop–2 antibody–drug conjugate (ADC) with enhanced stability, is highly efficacious in preclinical solid tumor models [ J ] . Mol Cancer Ther, 2016, 15(11): 2698–2708.
- [ 38 ] OKAJIMA D, YASUDA S, MAEJIMA T, et al. Datopotamab deruxtecan, a novel TROP2–directed antibody–drug conjugate, demonstrates potent antitumor activity by efficient drug delivery to tumor cells [ J ] . Mol Cancer Ther, 2021, 20(12): 2329–2340.
- [ 39 ] MAO Y, WANG X Y, ZHENG F, et al. The tumor–inhibitory effectiveness of a novel anti–Trop2 Fab conjugate in pancreatic cancer [ J ] . Oncotarget, 2016, 7(17): 24810–24823.
- [ 40 ] ROSSI E A, ROSSI D L, CARDILLO T M, et al. Redirected T–cell killing of solid cancers targeted with an anti–CD3/ Trop–2–bispecific antibody is enhanced in combination with interferon– $\alpha$  [ J ] . Mol Cancer Ther, 2014, 13(10): 2341–2351.
- [ 41 ] CHEN H P, WEI F J, YIN M, et al. CD27 enhances the killing effect of CAR–T cells targeting trophoblast cell surface antigen 2 in the treatment of solid tumors [ J ] . Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(7): 2059–2071.
- [ 42 ] NISHIMURA T, MITSUNAGA M, SAWADA R, et al. Photoimmunotherapy targeting biliary–pancreatic cancer with humanized anti–TROP2 antibody [ J ] . Cancer Med, 2019, 8(18): 7781–7792.

( 收稿日期: 2021–08–10 修回日期: 2021–11–28 )

## 《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2021版）》 2022年指南主席团巡讲活动

《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2021版）》2022年度全国巡讲活动已展开，《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2021版）》结合乳腺癌治疗领域最新研究进展以及国内专家同道临床实践经验以更明确的观点、更精炼的文字、更清晰的图表、更缜密的逻辑，全方位展现乳腺癌的诊疗理念。

2022年度巡讲围绕“防治一体、分型而治、求同存异的原则，由业界知名专家携手国内乳腺专科医师、乳腺癌临床诊疗医师，共同解读指南精要内容，探讨科研热点话题通过临床案例的示教以期让广大乳腺癌诊疗医师、康复与随访专业人员满载而归！

巡讲议程请关注SIBCS官方微信，了解最新指南巡讲内容及学术动态：



《中国癌症杂志》编辑部