

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.07.014

· 综述 ·

## 靶向DLL3治疗小细胞肺癌的研究进展

### Research progress on targeting DLL3 in the treatment of small cell lung cancer

姚云峰 综述;曹春 审阅(中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院 肿瘤科,山东 济南 250031)

**[摘要]** 小细胞肺癌(SCLC)是一种预后不良的侵袭性神经内分泌癌,针对SCLC的一线治疗改善有限,目前尚无靶向治疗方法。Delta样配体3(DLL3)是Notch信号抑制配体,是一种有吸引力的治疗靶点,其在SCLC细胞表面过表达,而在正常细胞上几乎不表达。当前正在开发几种DLL3靶向疗法,包括抗体-药物偶联物(ADC)、T细胞衔接器(TCE)分子和嵌合抗原受体基因修饰(CAR)T细胞疗法,用于治疗SCLC和其他神经内分泌癌。在SCLC治疗中,DLL3靶向ADC药物临床研究结果不理想,但DLL3靶向TCE和CAR在目前的研究中显示出了有效的抗肿瘤活性。本文回顾了目前正在开发的几种靶向DLL3药物的临床前和临床试验数据,讨论了DLL3靶向治疗的挑战和机遇,为临床治疗SCLC提供了新思路。

**[关键词]** 小细胞肺癌;Delta样配体3;抗体-药物偶联物;T细胞衔接器

**[中图分类号]** R734.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)07-0733-05

肺癌是全球癌症死亡的主要原因,据统计2020年全球新增肺癌病例217万例,其中25万例为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),占有肺癌的14%<sup>[1-2]</sup>。SCLC是一种侵袭性、高级别的神经内分泌癌,预后极差,5年生存率低于7%<sup>[3-4]</sup>,具有早期转移扩散的特点<sup>[5]</sup>。尽管患者经过化疗或联合使用免疫治疗PD-L1抑制剂及使用二线治疗药物拓扑替康,但几乎不可避免地均出现耐药性和复发<sup>[6-7]</sup>。大多数患者无法通过现有的治疗手段实现长期疾病控制。Notch通路是一种高度保守的细胞信号通路,与恶性转化、细胞增殖、细胞周期阻滞和凋亡、上皮间质转化(EMT)及神经内分泌分化抑制有关<sup>[8-9]</sup>,更参与了SCLC发生发展及化疗耐药过程<sup>[10-11]</sup>。Delta样配体3(delta-like ligand 3, DLL3)是Notch配体家族成员之一,其可与Notch受体1~4(Notch 1~4)结合而激活Notch信号通路。DLL3在正常组织中很少表达,但在SCLC组织中特异性高表达。目前,靶向DLL3治疗SCLC和其他神经内分泌癌的药物,包括抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)、T细胞衔接器(T cell engager, TCE)和嵌合抗原受体基因修饰T细胞(chimeric antigen receptor gene-modified T cell, CAR-T细胞)疗法,本文就此作一综述。

#### 1 DLL3在SCLC中的作用及其机制

##### 1.1 Notch信号与SCLC

Notch信号通路是一种进化上保守的信号途径。在SCLC中,Notch信号通路与多种致癌细胞过程有关,如细胞增殖、神经内分泌细胞可塑性、分化、化疗耐药性和免疫微环境的调节等<sup>[12]</sup>。研究<sup>[13-14]</sup>发现,DLL3作为SCLC细胞中Notch信号的抑制性配体,

抑制Notch信号通路,驱动SCLC疾病进展和肿瘤细胞存活。在DLL3激活Notch信号的过程中,膜DLL3与Notch受体的表皮生长因子样重复序列(EGF-R)反式结合后,通过内吞触发Notch信号,内化的DLL3可以经过蛋白酶体/溶酶体降解或经过重循环回到细胞膜<sup>[15]</sup>。DLL3是一种非典型的Notch配体,在SCLC中,DLL3与Notch1受体结合抑制Notch信号通路,进而下调发状分裂相关增强子1(hairy and enhancer of split 1, HES1)和HEY1(hes related family bHLH transcription factor with YRPW motif 1)的表达水平,促进SCLC发生发展。此外,DLL3与Notch2结合可增加细胞周期蛋白D1(cyclin D1)和cyclin D3的表达,提示其两者结合可能通过上调细胞周期蛋白的表达来促进SCLC细胞增殖。除Notch信号通路外,DLL3还在其他信号通路中发挥作用,如通过抑制Notch信号通路激活P13K/Akt信号通路<sup>[16]</sup>。

##### 1.2 DLL3与SCLC

多数SCLC细胞膜上都表达DLL3蛋白。FURUTA等<sup>[17]</sup>通过免疫组化分析93例手术切除的SCLC标本,结果发现,77例(83%)DLL3阳性( $\geq 1\%$ 的肿瘤细胞表达),44例(47%)DLL3高表达( $\geq 75\%$ 肿瘤细胞表达)。HU等<sup>[18]</sup>分析了247例手术切除的局限性SCLC患者的组织标本,发现188例(72.8%)患者DLL3高表达,且与血管侵犯相关( $P=0.04$ )。ROJO等<sup>[19]</sup>在1050例SCLC患者中发现,895例(85.2%)患者DLL3阳性表达,其中719例(68.5%)患者DLL3呈高表达。这些流行病学研究结果表明,

**[作者简介]** 姚云峰(1976—),男,博士,副主任医师,主要从事肺癌靶向及免疫治疗研究。E-mail: yaoyunfeng.1976@163.com

**[通信作者]** 曹春,E-mail: caochun110@163.com

DLL3 在 SCLC 的不同时期均稳定表达, 且 DLL3 在长时间的疾病进程和干预治疗中仍稳定表达<sup>[20]</sup>, 目前虽无 DLL3 表达与预后有关的报道, 但以上研究结果为 DLL3 特异性治疗 SCLC 的临床研究提供了新的方向。

## 2 靶向 DLL3 的 ADC 药物

### 2.1 靶向 DLL3 的 ADC 药物 Rova-T I、II 期临床研究

SAUNDERS 等<sup>[21]</sup>研发了一种靶向 DLL3 的 ADC 药物 Rova-T (Rovalpitumab tesirine, SC16LD6.5), 在肺神经内分泌肿瘤 (SCLC 和大细胞神经内分泌癌) 中表现出有效的治疗作用, 为 Rova-T 的 I 期临床研究<sup>[22]</sup>提供了基础。Rova-T 是一种靶向 DLL3 的 ADC, 其包含 DLL3 特异性人源化单克隆抗体 (SC16), 该抗体通过可裂解的二肽连接子与吡咯并二氮茚 (pyrrolobenzodiazepine, PBD) 二聚体毒素偶联。Rova-T 与细胞表面 DLL3 的结合引起 ADC 靶标复合体的内化, Rova-T 的 VA 连接子随后被溶酶体相关的组织蛋白酶 B 切割, 将 PBD 释放到细胞质中。PBD 随后进入细胞核, 交联 DNA 诱导肿瘤细胞凋亡。Rova-T 在多个中心开展了 I 期临床试验。RUDIN 等<sup>[23]</sup>首次对 Rova-T 进行了临床研究, 在研究招募的 74 例 SCLC 患者中, 不良反应 (adverse event, AE) 的发生率为 88%, 包括血小板计数减少 (12%)、浆液性积液 (11%) 和皮肤反应 (8%)。60 例可评价患者客观缓解率 (ORR) 为 17%, 疾病控制率 (DCR) 为 68%。DLL3 高表达患者的 ORR 为 38%, DCR 为 88%, DLL3 低表达患者的 ORR 为 0%。二线、三线治疗的 ORR 无显著差异。其他多项单药应用或与其他药物联合应用 I 期临床试验中也显示出相似的 DCR, 也发现 DLL3 高表达的患者将从 Rova-T 中获益更多, 但药物相关 AE 限制其进一步开展研究<sup>[24-26]</sup>。基于 I 期研究的结果, II 期试验<sup>[27]</sup>招募了 339 例受试者。所有受试者均接受至少一个周期的 Rova-T 治疗, 以 ORR、完全缓解 (CR)、OS 和无进展生存期 (PFS) 为主要观察指标, 结果显示, 所有患者的 ORR 为 12.4%, DLL3 高表达患者 ( $\geq 75\%$ ) 的 ORR 为 14.3%, DLL3 阳性患者的 ORR 为 13.2% ( $\geq 25\%$ )。所有患者的 OS 为 5.6 个月, DLL3 高表达患者 OS 为 5.7 个月, DLL3 阳性患者 OS 为 5.8 个月, 不同 DLL3 表达水平对 Rova-T 的疗效差异尚不清楚。明显的 AE 包括疲乏、胸腔积液、血小板计数减少和皮肤反应, 3~5 级 AE 发生率为 63%。II 期临床研究结果显示, Rova-T 并没有显著提高 SCLC 复发患者的 OS 率, 没有达到预期的结果。

### 2.2 靶向 DLL3 的 ADC 药物 Rova-T III 期临床研究

在两项 III 期临床试验中, 结果也是差强人意。

在 JOHNSON 等<sup>[28]</sup>的 MERU III 期研究中, 招募了 372 例接受 Rova-T 治疗的患者 (217 例 DLL3 高表达患者) 和 376 例接受安慰剂治疗的患者 (240 例 DLL3 高表达患者)。结果显示, Rova-T 组所有患者的 ORR 为 9%, 中位 OS 为 8.8 个月, 中位 PFS 为 3.7 个月; 安慰剂组的 ORR 为 4%, 中位 OS 为 9.9 个月, 中位 PFS 为 1.4 个月, DLL3 高表达患者也呈现类似结果; 与安慰剂组相比, Rova-T 组的 OS 率没有显著提高。TAHOE 研究<sup>[29]</sup>是一项针对 DLL3 高表达 SCLC 患者的 III 期临床试验, 招募了 416 例受试者, 评估 Rova-T 与拓扑替康在 DLL3 高表达 SCLC 患者 ( $\geq 75\%$ ) 中的疗效。受试者被随机分为 Rova-T 组 (287 例) 和拓扑替康组 (129 例), 结果显示, Rova-T 组的 ORR 为 15%, 中位 OS 为 6.3 个月, 中位 PFS 为 3.0 个月; 拓扑替康组的 ORR 为 21%, 中位 OS 为 8.6 个月, 中位 PFS 为 4.3 个月; 与拓扑替康相比, Rova-T 并没有提高 DLL3 高表达患者的 OS 率。

总之, Rova-T 治疗 SCLC 的临床试验以失败告终。Rova-T 的失败可能是多因素的, 如有试验设计的不足等; 另外, 从 Rova-T 的毒性来看, 它可能不是一种完美的抗 DLL3 药物, 许多受试者由于 AE 而停药。但是, Rova-T 的失败并不意味着所有 DLL3 靶向治疗的失败, 目前制药行业正在研发新的靶向药物及靶向药物组合, 由此开展了许多临床研究。

## 3 靶向 DLL3 的 TCE 药物

### 3.1 TCE 药物 Tarlatamab (AMG 757)

TCE 具有双重特异性, 使它们能够同时与 T 细胞上的 CD3 复合物和肿瘤细胞上的靶抗原结合。这种双重结合使肿瘤细胞与自体 T 细胞紧密接触, 触发免疫突触的形成和 T 细胞的激活并释放穿孔素、颗粒酶 B 和细胞因子 (如 IL-6、IL-10 和 IFN- $\gamma$ ), 帮助 T 细胞杀伤肿瘤细胞<sup>[30-34]</sup>。目前, 有多款靶向 DLL3 的 TCE 正在开发中, Tarlatamab (AMG 757) 是最领先的, 它可特异性结合 T 细胞表面的 CD3 和 SCLC 细胞表面的 DLL3, 从而清除 SCLC 细胞。临床前研究<sup>[35-36]</sup>发现, AMG 757 甚至对 DLL3 表达极低的 SCLC 细胞也显示出有效和特异性的杀伤作用。AMG 757 有效地诱导 T 细胞活化, 并定向 T 细胞裂解肿瘤细胞, 使 SCLC 荷瘤动物的肿瘤体积明显缩小。在非人灵长类动物中, AMG 757 耐受性良好, 使用最大试验剂量 (每周 4.5 mg/kg) AMG 757 并未发生与之相关的 AE。

NCT03319940 是一项开放标签、多中心的 I 期临床研究<sup>[37]</sup>, 旨在评估 AMG 757 治疗 SCLC 的疗效、AE 和最大耐受剂量, 其受试者主要是复发或晚期 SCLC 的成人。研究共招募 107 例 SCLC 患者, 分为

剂量探索组(73例)和剂量扩展组(34例)两组。其中,97例(90.7%)患者出现了任何级别的治疗相关AE,≥3级33例(30.8%),1例5级肺炎(1%);56例(52%)患者中发生细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS),其中3级1例(1%);发热(37%)、认知障碍(22%)、疲劳(22%)和恶心(20%)。所有患者的ORR为23.4%,95% CI(15.7, 32.5),包括2例CR和23例PR;中位缓解持续时间为12.3个月,95% CI(6.6, 14.9);DCR为51.4%,95% CI(41.5, 61.2);中位PFS为3.7个月,95% CI(2.1, 5.4);OS为13.2个月,95% CI(10.5, 至未达到)。初步分析结果表明,DLL3高表达的患者可临床获益增加。II期临床试验(NCT05060016)及联合化疗及免疫一线应用(NCT05361395)的临床试验正在进行中。

### 3.2 TCE药物HPN328

HPN328是一种三项特异性T细胞激活构建体,包括三个人源化抗体衍生的结构域:结合肿瘤细胞上DLL3的N端结构域、结合人血清白蛋白的中间结构域(用于延长半衰期)和结合CD3的C端结构域。HPN328 I期试验的初步结果<sup>[38]</sup>已公布。18例SCLC和其他神经内分泌癌患者接受了0.015 mg/周至12.0 mg/周的剂量治疗,11例SCLC患者中有3例(27%)PR,包括1例SCLC患者,33%的患者SD。22%的患者出现1~2级CRS,在测试的剂量水平下没有观察到3级以上的CRS,目前尚未达到最大耐受剂量。

其他的DLL3/CD3 TCE药物还包括BI 764532和QLS31904。BI 764532是一种双特异性DLL3/CD3抗体,具有IgG骨架;QLS31904是另一种TCE,包括抗DLL3的特异性Fab片段、抗CD3的scFv片段和修饰的Fc区,以支持异二聚体。BI 764532和QLS31904已进入I期临床试验,正在DLL3阳性SCLC和其他神经内分泌肿瘤患者中进行评估,目前尚无相关临床数据公布。

## 4 靶向DLL3的CAR-T细胞疗法

CAR-T细胞疗法在治疗血液系统恶性肿瘤中非常成功,DLL3作为一种治疗SCLC的特异性靶点,一系列DLL3靶向CAR-T细胞疗法正在研发中。AMG 119是一种CAR-T细胞疗法,包括编码抗DLL3的结构域、CD28和4-1BB共刺激结构域及CD3胞内结构域。在临床前研究<sup>[39]</sup>中,AMG 119对表达DLL3的SCLC细胞表现出特异性细胞毒性活性,并在SCLC异种移植物模型中表现出抗肿瘤活性。AMG 119在5例复发/难治性SCLC患者中的I期临床试验结果显示,出现了无剂量限制性毒性或

≥4级的AE;1例患者出现PR,靶病变直径总和比基线减少43%,另1例患者减少16%,多发性肝转移消失。这些初步数据为靶向DLL3的SCLC的CAR-T细胞疗法的进一步开发提供了基础。其他针对靶向DLL3的SCLC的CAR-T细胞疗法,如LB2102和ALLO-213,正在研发中,但尚未启动临床试验。

## 5 结语

DLL3是目前SCLC和其他神经内分泌瘤非常有前景的治疗靶点。在临床前研究中,Rova-T、Tarlatamab和其他药物均显示出对表达DLL3的细胞和肿瘤的特异性。对比DLL3低表达患者,DLL3高表达患者的DLL3相关靶向药物治疗效果更佳。当前,DLL3靶向的TCE药物Tarlatamab在复发/难治性SCLC患者的早期临床研究中显示出令人鼓舞的初步疗效和安全性。虽然DLL3靶向的ADC药物治疗效果有限、毒性较大,可能与试验设计及药物结构有一定相关性,但未来研究发展仍有极大应用空间。另外,将TCE和ADC与其他疗法相结合,可能会提供一种有效策略来降低耐药性,提高治疗效果。目前,将常规化疗与靶向免疫疗法相结合是另一种产生协同作用的方法,有可能增强TCE的抗肿瘤作用。在后续研究中,靶向DLL3的ADC药物仍需要优化来提高治疗效果,包括优化给药、治疗间隔、治疗持续时间及连接子设计等,同时靶向DLL3的TCE药物及CAR-T细胞疗法仍需深入开展临床试验以获得更多的证据。尽管存在许多挑战,但靶向DLL3的药物的临床数据的出炉已经为转移性SCLC患者带来了新的希望。

## [参考文献]

- [1] WANG Q, GÜMÜŞ Z H, COLAROSSO C, *et al.* SCLC: epidemiology, risk factors, genetic susceptibility, molecular pathology, screening, and early detection[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(1): 31-46[2024-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10797993/>. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.10.002.
- [2] MOLINER L, ZHANG B, LAMBERTI G, *et al.* Novel therapeutic strategies for recurrent SCLC[J/OL]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 186: 104017[2024-02-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37150311/>. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.104017.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21332.
- [4] 高月娟,李志平,贺飞飞,等. 转录因子SP1通过调控ABCC1影响小细胞肺癌H446/DDP细胞耐药的机制[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(11): 1025-1031. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.013.
- [5] MEGYESFALVI Z, GAY C M, POPPER H, *et al.* Clinical insights into small cell lung cancer: tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(6): 620-652. DOI: 10.3322/caac.21785.

- [6] PETTY W J, PAZ-ARES L. Emerging strategies for the treatment of small cell lung cancer: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(3): 419-429. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.5631.
- [7] GANTI A K P, LOO B W, BASSETTI M, *et al.* Small cell lung cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J/OL]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(12): 1441-1464[2024-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10203822/>. DOI: 10.6004/jncn.2021.0058.
- [8] HERMANS B C M, DERKS J L, THUNNISSEN E, *et al.* DLL3 expression in large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) and association with molecular subtypes and neuroendocrine profile[J]. *Lung Cancer*, 2019, 138: 102-108. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.10.010.
- [9] APAYDIN A A, SAGE J. Taking it up a Notch: a promising immunotherapy against small cell lung cancer[J/OL]. *Transl Lung Cancer Res*, 2023, 12(5): 948-952[2024-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10261866/>. DOI: 10.21037/tlcr-23-230.
- [10] LIU M X, WU H, XU C. Targeting cancer stem cell pathways for lung cancer therapy[J]. *Curr Opin Oncol*, 2023, 35(1): 78-85. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000912.
- [11] ZHANG H, YANG Y, LI X, *et al.* Targeting the Notch signaling pathway and the Notch ligand, DLL3, in small cell lung cancer[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114248[2024-02-18]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332223000367?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114248.
- [12] DENG S M, YAN X C, LIANG L, *et al.* The Notch ligand delta-like 3 promotes tumor growth and inhibits Notch signaling in lung cancer cells in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(1): 488-494. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.12.117.
- [13] BORROMEO M D, SAVAGE T K, KOLLIPARA R K, *et al.* ASCL1 and NEUROD1 reveal heterogeneity in pulmonary neuroendocrine tumors and regulate distinct genetic programs[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(5): 1259-1272. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.06.081.
- [14] FUJINO K, MOTOOKA Y, HASSAN W A, *et al.* Insulinoma-associated protein 1 is a crucial regulator of neuroendocrine differentiation in lung cancer[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(12): 3164-3177. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.08.018.
- [15] JOSHI B P, BHANDARE V V, PATEL P, *et al.* Molecular modelling studies and identification of novel phytochemical inhibitor of DLL3 [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2023, 41(7): 3089-3109. DOI: 10.1080/07391102.2022.2045224.
- [16] FURUTA M, KIKUCHI H, SHOJI T, *et al.* DLL3 regulates the migration and invasion of small cell lung cancer by modulating Snail[J/OL]. *Cancer Sci*, 2019, 110(5): 1599-1608[2024-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6501010/>. DOI: 10.1111/cas.13997.
- [17] FURUTA M, SAKAKIBARA-KONISHI J, KIKUCHI H, *et al.* Analysis of DLL3 and ASCL1 in surgically resected small cell lung cancer (HOT1702)[J/OL]. *Oncologist*, 2019, 24(11): e1172-e1179[2024-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6853124/>. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0676.
- [18] HU C F, DONG J Y, LIU L, *et al.* ASCL1 and DLL3 expressions and their clinicopathological implications in surgically resected pure small cell lung cancer: a study of 247 cases from the National Cancer Center of China[J/OL]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(3): 338-345[2024-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8807256/>. DOI: 10.1111/1759-7714.14249.
- [19] ROJO F, CORASSA M, MAVROUDIS D, *et al.* International real-world study of DLL3 expression in patients with small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2020, 147: 237-243. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.07.026.
- [20] FARAGO A, ISSE K, DRAPKIN B, *et al.* P3.12-02 dynamics of DLL3 and ASCL1 expression in SCLC over disease course[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10): S970-S971. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.08.1825.
- [21] SAUNDERS L R, BANKOVICH A J, ANDERSON W C, *et al.* A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells *in vivo*[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(302): 302ra136[2024-02-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26311731/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac9459.
- [22] BOUCHARD H, VISKOV C, GARCIA-ECHEVERRIA C. Antibody-drug conjugates-a new wave of cancer drugs[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(23): 5357-5363. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.10.021.
- [23] RUDIN C M, PIETANZA M C, BAUER T M, *et al.* Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1): 42-51[2024-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5481162/>. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30565-4.
- [24] UDAGAWA H, AKAMATSU H, TANAKA K, *et al.* Phase I safety and pharmacokinetics study of rovalpituzumab tesirine in Japanese patients with advanced, recurrent small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2019, 135: 145-150. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.07.025.
- [25] HANN C L, BURNS T F, DOWLATI A, *et al.* A phase 1 study evaluating rovalpituzumab tesirine in frontline treatment of patients with extensive-stage SCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9): 1582-1588. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.06.022.
- [26] MALHOTRA J, NIKOLINAKOS P, LEAL T, *et al.* A phase 1-2 study of rovalpituzumab tesirine in combination with nivolumab plus or minus ipilimumab in patients with previously treated extensive-stage SCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9): 1559-1569. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.02.022.
- [27] MORGENZTERN D, BESSE B, GREILLIER L, *et al.* Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine in third-line and beyond patients with DLL3-expressing, relapsed/refractory small-cell lung cancer: results from the phase II TRINITY study[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23): 6958-6966[2024-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7105795/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1133.
- [28] JOHNSON M L, ZVIRBULE Z, LAKTIONOV K, *et al.* Rovalpituzumab tesirine as a maintenance therapy after first-line platinum-based chemotherapy in patients with extensive-stage-SCLC: results from the phase 3 MERU study[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9): 1570-1581. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.03.012.
- [29] BLACKHALL F, JAO K, GREILLIER L, *et al.* Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine compared with topotecan as second-line therapy in DLL3-high SCLC: results from the phase 3 TAHOE study[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9): 1547-1558. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.02.009.
- [30] NAGORSEN D, BAEUERLE P A. Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab[J]. *Exp Cell*

- Res, 2011, 317(9): 1255-1260. DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.03.010.
- [31] YANG W, WANG W, LI Z, *et al.* Delta-like ligand 3 in small cell lung cancer: potential mechanism and treatment progress[J/OL]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 191: 104136[2024-02-18]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104084282300224X?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.104136.
- [32] ZHU M, WU B, BRANDL C, *et al.* Blinatumomab, a bispecific T-cell engager (BiTE®) for CD-19 targeted cancer immunotherapy: clinical pharmacology and its implications[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(10): 1271-1288. DOI: 10.1007/s40262-016-0405-4.
- [33] ZHU M, KRATZER A, JOHNSON J, *et al.* Blinatumomab pharmacodynamics and exposure-response relationships in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(2): 168-179. DOI: 10.1002/jcph.1006.
- [34] KEBENKO M, GOEBELER M E, WOLF M, *et al.* A multicenter phase 1 study of solitomab (MT110, AMG 110), a bispecific EpCAM/CD3 T-cell engager (BiTE®) antibody construct, in patients with refractory solid tumors[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(8): e1450710[2024-02-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30221040/>. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1450710.
- [35] GIFFIN M J, COOKE K, LOBENHOFER E K, *et al.* AMG 757, a half-life extended, DLL3-targeted bispecific T-cell engager, shows high potency and sensitivity in preclinical models of small-cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(5): 1526-1537. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2845.
- [36] LOBENHOFER E, WERNER J, GIFFIN M, *et al.* P1.12-18 nonclinical safety assessment of AMG 757, a DLL3 bispecific T cell engager, in the *Cynomolgus* monkey[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): S541[2024-02-18]. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.1131>. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.08.1131.
- [37] PAZ-ARES L, CHAMPIAT S, LAI W V, *et al.* Tarlatamab, a first-in-class DLL3-targeted bispecific T-cell engager, in recurrent small-cell lung cancer: an open-label, phase I study[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16): 2893-2903[2024-02-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10414718/>. DOI: 10.1200/JCO.22.02823.
- [38] JOHNSON M L, DY G K, MAMDANI H, *et al.* Interim results of an ongoing phase 1/2a study of HPN328, a tri-specific, half-life extended, DLL3-targeting, T-cell engager, in patients with small cell lung cancer and other neuroendocrine cancers[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl): 8566[2024-02-18]. [https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16\\_suppl.8566](https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.8566). DOI: 10.1200/jco.2022.40.16\_suppl.8566.
- [39] ZHOU D, BYERS L A, SABLE B, *et al.* Clinical pharmacology profile of AMG 119, the first chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy targeting delta-like ligand 3 (DLL3), in patients with relapsed/refractory small cell lung cancer (SCLC) [J]. *J Clin Pharmacol*, 2024, 64(3): 362-370. DOI: 10.1002/jcph.2346.

[收稿日期] 2024-02-20

[修回日期] 2024-05-05

[本文编辑] 党瑞山