

TARLATAMAB PRI DROBNOCELIČNEM PLJUČNEM RAKU

Dr. Nina Turnšek, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Razsejani drobnocelični pljučni rak (DRP) je agresiven pljučni rak z neuroendokrino diferenciacijo in zelo slabo prognozo. Začetnim odzivom na trenutno standardno zdravljenje s kombinacijo kemoterapije in zaviralcev imunskih nadzornih točk na žalost sledi hitra ponovitev in napredovanje bolezni pri veliki večini bolnikov. Trenutne možnosti sistemskega zdravljenja v kasnejših redih zdravljenja so izjemno omejene, učinkovito zdravljenje ostaja neizpolnjena potreba. Deltapodoben ligand 3 (angl. delta-like ligand 3, DLL3) je ligand, ki zavira signalno pot Notch in je zelo privlačna terapevtska tarča, saj je prekomerno izražen na površini rakavih celic drobnoceličnega pljučnega raka, obenem pa je njegova izraženost na normalnih celicah minimalna ali je sploh ni. Tarlatamab je bispecifični vključevalnik celic T, vrsta tarčne imunoterapije, ki se veže hkrati na DLL3 in na rakavo celico in ta način povzroča s T-celicami posredovano lizo tumorskih celic. S svojim mehanizmom delovanja tarlatamab predstavlja novo, zelo obetavno obliko sistemskega zdravljenja, pri kateri se nakazujejo tudi dolgotrajni odzivi na zdravljenje pri predhodno izčrpno zdravljenih bolnikih z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom.

Uvod

Drobnocelični pljučni rak (DRP) spada v skupino neuroendokrinih tumorjev, za katere je značilen izjemno agresiven biološki potencial, zaradi česar je še vedno ena izmed najbolj smrtnih oblik vseh solidnih rakov. Predstavlja okrog 15 % vseh novoodkritih pljučnih rakov, njegov nastanek pa je močno pogojen s kajenjem. Okrog 75-85 % bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom je ob diagnozi odkritih v napredovalem stadiju z razširjeno boleznijo, najpogosteje z oddaljenimi zasevki v pljučih, možganih, kosteh, jetrih in nadledvičnih žlezah. Preživetja bolnikov so še vedno zelo slaba, s triletnimi preživetji okrog 6 %.

Več kot tri desetletja je kemoterapija na osnovi derivatov platine in etopozida predstavljala standardno sistemsko zdravljenje bolnikov z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom. Kljub visokemu deležu

odzivov na prvotno zdravljenje so bili ti odgovori pri veliki večini bolnikov zelo kratki. Nov standard sistemskega zdravljenja bolnikov z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom predstavlja kombinacija imunoterapije z zaviralcem imunskih nadzornih točk (atezolizumabom ali durvalumabom) s kemoterapijo s platino in etopozidom, ki za okrog 30 % zmanjša tveganje za smrt, vendar v nasprotju z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDRP) omogoča dolgotrajne odzive s pičlim podaljšanjem celotnega preživetja le pri majhni skupini teh bolnikov. Praktično pri vseh bolnikih se po primarnem zdravljenju razvije odpornost in s tem napredovanje bolezni.

Po prvem zdravljenju so terapevtske možnosti bolnikov z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom še bolj omejene. Izhodi in vrsta sistemskega zdravljenja so v drugem redu vezane predvsem na časovni okvir med zaključkom prvega reda zdravljenja in časom do napredovanja bolezni. Na splošno imajo bolniki s ponovitvijo bolezni slabo prognozo s srednjim preživetjem 2-3 mesece brez nadaljnjega zdravljenja in okrog 6 mesecev v primeru odziva na drugi red sistemskega zdravljenja. Topotekan, CAV (ciklofosamid, adriamicin, vinkristin), lahko tudi taksani, irinotekan, temozolamid, so možnosti sistemskega zdravljenja po progresu na platino. Odzivi na drugi red sistemskega zdravljenja se gibljejo med 20-30 % pri bolnikih, občutljivih na platino (prosti interval po platini več kot 6 mesecev), in največ do 15 % pri bolnikih, ki so na platino odporni (prosti interval po platini manj kot 6 mesecev). V zadnjih letih sta obetavno učinkovitost v drugem redu zdravljenja pokazala amrubicin in lurbinectidin, vendar po podaljšanjem spremljanju in v klinični raziskavi faze III nista pokazala dobrobiti v celotnem preživetju. V tretjem redu standardnega zdravljenja ni.

Tarlatamab je novo bispecifično protitelo, ki vpliva na odziv imunskega sistema, tako da cilja in se veže na protein DLL3 (angl. delta-like ligand 3; DLL3), ki je specifično izražen na celicah drobnoceličnega raka pljuč in še nekaterih drugih nevroendokrinih neoplazmah; tarlatamab kaže obetavne rezultate v zgodnejših fazah kliničnih raziskav in navdaja z upanjem na novo učinkovito terapevtsko možnost pri zdravljenju razsejanega drobnoceličnega pljučnega raka.

DLL3

Gen *DLL3* je eden izmed protoonkogenov, reguliranih s strani transkripcijskega faktorja ASCL1 (angl. achaete-scute homolog 1), ki je eden izmed ključnih regulatorjev nevroendokrine diferenciacije in vodi v razvoj DRP. *DLL3* kodira inhibitorni ligand, ki zavira signalno pot Notch v celicah drobnoceličnega pljučnega raka. Signalna pot Notch je

evolucijsko ohranjena pot in signaliziranje Notch pri drobnoceličnem pljučnem raku je vpleteno v številne onkogene celične procese, kot so proliferacija, neuroendokrini celična plastičnost, kemorezistenca in modulacija imunskega mikrookolja. Izraženost proteina DLL3 v zdravih celicah je nizka in večinoma omejena na Golgijev aparat in citoplazmatske vezikle. V celicah drobnoceličnega pljučnega raka je izraženost proteina DLL3 povečana, proteini so prestavljeni na površje celic drobnoceličnega pljučnega raka. Poleg slednjega je DLL3 prekomerno izražen tudi v drugih neuroendokrinih neoplazmah, kot so velikocelični neuroendokrini pljučni rak, neuroendokrini karcinomi gastroenteropankreatičnega trakta, sečnega mehurja, prostate in materničnega vratu. Visok nivo izraženosti DLL3 je povezan z bolj napredovalo boleznijo in slabim preživetjem pri teh bolnikih.

Bispecifična protitelesa z vključevalnikom celic T

Temeljni koncept tehnologije BiTE (angl. bispecific T-cell engager; BiTE) je ustvarjanje protiteles, ki se lahko vežejo hkrati tako na celico T kot na rakavo celico, na ta način pa privede celico T čim bližje rakavi celici ter ji omogoči, da le-to prepozna in napade. Bispecifična protitelesa z vključevalnikom celic T so zelo specifično zasnovana, kar jim omogoča, da ciljajo rakave celice, medtem ko pustijo zdrave celice nedotaknjene. Značilnost bispecifičnih vključevalnikov celic T je od kompleksa MHC-I neodvisna aktivacija celic T, kar lahko predstavlja prednost pri solidnih tumorjih, ki se izmikajo učinkovitemu nadzoru imunskega sistema s tem, ko zmanjšajo izražanje MHC-I na površini. Druge značilnosti, ki lahko predstavljajo prednost, vključujejo sposobnost uporabe celotnega repertoarja celic T proti katerikoli celici, ki izraža ustrezno tarčo, in sposobnost povzročiti T-celično posredovano ubijanje pri zelo nizkih koncentracijah.

Tarlatamab: zgradba in mehanizem delovanja

Tarlatamab je bispecifični vključevalnik celic T (angl. T-cell engager; TCE) z dvojno afiniteto; za protein DLL3 na tumorskih celicah in CD3 na celicah T. Molekula tarlatamaba sestoji iz dveh enovijačnih variabilnih fragmentov (scFv), povezanih s kratkim fleksibilnim vezalcem in vključuje tudi stabilno (effector functionless fragment crystalizable domain) domeno Fc, s katero se podaljša razpolovna doba v serumu. Tarlatamab je zasnovan tako, da tvori citolitično sinapso, s tem ko se simultano veže na tumorske celice in T-celice, to pa nato vodi v aktivacijo T-celic, prehodno tvorjenje citokinov in proliferacijo T-celic.

Aktivirane celice T sproščajo encime, ki tvorijo pore, kot sta perforin in grancim B, ti pa povzročajo apoptozo celic. Aktivirane celice T se prav tako razmnožujejo, s čimer se poveča število efektorskih celic T v bližini tumorja in s tem povečajo protitumorski učinek.

V predkliničnih raziskavah je tarlatamab vodil v značilno zmanjšanje tumorjev in celo popolne odzive v biološko relevantnih modelih primarnega kot tudi razsejanega drobnoceličnega pljučnega raka. Skladno s pričakovanim mehanizmom delovanja je tarlatamab spodbudil infiltracijo CD4+ in CD8+ celic T v ksenograftih tumorjev drobnoceličnega pljučnega raka (angl. patient-derived xenografts), aktivacijo celic T, tvorjenje vnetnih citokinov in sproščanje citotoksičnih granulov *in vitro*. S tarlatamabom spodbujena tvorba grancima B in citotoksičnost se je zgodila sočasno s sproščanjem citokinov, kot so interferon γ (IFN- γ), interleukin-6 (IL-6), dejavnik tumorske nekroze α (TNF- α) in IL-4.

Učinkovitost tarlatamaba: klinični podatki

Tarlatamab je izkazal svojo sprejemljivo prenosljivost kot tudi zelo obetavno učinkovitost v klinični raziskavi faze I, v katero je bilo vključenih 107 bolnikov z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom, ki so bili predhodno zdravljeni z vsaj enim redom sistemskega zdravljenja, tretjina bolnikov pa je prejela 3 ali več redov sistemskega zdravljenja. Več kot tretjina bolnikov je ob vključitvi imela tudi stabilne možganske zasevke. Čeprav je bil objektivni odziv in trajanje le-tega med sekundarnimi cilji te raziskave, pa so bili opazovani odzivi pri 23,4 % bolnikov, med njimi tudi dva popolna odziva. Med bolniki s potrjenim odzivom je bil srednji čas do odziva 1,8 meseca (razpon 1,2-7,4 mesecev), srednji čas trajanja odziva pa kar 12,3 mesecev (95-% interval zaupanja (IZ): 6,6-14,9), kar je nakazovalo dolgotrajne odzive, kakršnih doslej pri bolnikih s predhodno zdravljenim drobnoceličnim pljučnim rakom doslej nismo poznali. Srednji čas do napredovanja bolezni je znašal 3,7 meseca (95 % IZ: 2,1-5,4), srednje celotno preživetje pa 13,2 meseca (95 % IZ: 10,5 – neevaluable).

V klinični raziskavi faze II je bila na enkrat večji skupini bolnikov s podobnimi vključitvenimi kriteriji kot v fazi I potrjena učinkovitost tarlatamaba v dveh odmerkih, 10 mg in 100 mg. Tarlatamab je izkazal visok delež celotnih odzivov 40 % (97,5 % IZ: 29 – 52) pri bolnikih, ki so prejeli 10 mg in 32 % (97,5% IZ: 21-44) pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg tarlatamaba. Pri 59 % (10 mg) in 58 % (100 mg) bolnikov je odgovor trajal vsaj 6 mesecev. Srednji čas do napredovanja bolezni je bil 4,9 meseca (95 % IZ: 2,9-6,7) v skupini, zdravljenimi z odmerkom 10 mg, in

3,9 meseca (95% IZ: 2,6-4,4) v skupini z odmerkom 100 mg. Ocenjeno celotno preživetje pri 9 mesecih pa je bilo 68 % in 66 %.

V skladu z mehanizmom delovanja je med najpogostejšimi neželenimi učinki bil sindrom sproščanja citokinov (angl. cytokine-release syndrome, CRS), pojavil se je pri dobri polovici bolnikov, praviloma med prvim ciklom, večina dogodkov pa je bila blage do zmerne stopnje. Sindrom sproščanja citokinov hude stopnje se je pojavil bistveno redkeje, pri okrog 3 % bolnikov, zdravljenih z odmerkom 10 mg, in okrog 6 % v skupini, ki je prejela odmerek 100 mg. Sledili so zmanjšan apetit in pireksija. Delež bolnikov, ki so zaključili zdravljenje s tarlatamabom zaradi neželenih učinkov, je bilo nizko, 3 %.

Zaključek

Tarlatamab je novo bispecifično protitelo, ki s svojim inovativnim mehanizmom delovanja omogoča visok delež dolgotrajnih odzivov pri bolnikih z razsejanim drobnoceličnim rakom pljuč po predhodnem zdravljenju in tako nedvomno predstavlja dolgo pričakovano napredek in s tem novo upanje za učinkovito možnost zdravljenja bolnikov z boleznijo, ki je doslej predstavljala enega izmed največjih terapevtskih izzivov. Dokončen odgovor bodo podali rezultati velikih randomiziranih kliničnih raziskav faze III, tako v monoterapiji kot v kombinaciji z drugimi protirakavimi zdravili, ki so v teku.

Literatura

1. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:3.
2. Dingemans A-M, Fruh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32:839–53.
3. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open*. 2022;7:100408.
4. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939.
5. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 6;379(23):2220-2229.
6. Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, Shepherd FA. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care*. *J Thorac Oncol*. 2007 Apr;2(4):348-54.
7. Meriggi F. Second-Line Treatment Options for Small-Cell Lung Cancer: ALight at the End of the Tunnel. *Cancers* 2024, 16, 255.
8. Paz-Ares L, Champiat S, Lai WV, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, 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 Clin Oncol* 2023;41:2893-903.
9. Borromeo MD, Savage TK, Kollipara RK, He M, Augustyn A, Osborne JK, et al. ASCL1 and NEUROD1 reveal heterogeneity in pulmonary neuroendocrine tumors and regulate distinct genetic programs. *Cell Rep*. 2016;16:1259–72.
10. Zhang H, Yang Y, Li X, Yuan X, Chu Q. Targeting the Notch signaling pathway and the Notch ligand, DLL3, in small cell lung cancer. *Biomed Pharmacother*. 2023;159:114248.
11. Yao J, Bergsland E, Aggarwal R, Aparicio A, Beltran H, Crabtree JS, et al. DLL3 as an emerging target for the treatment of neuroendocrine neoplasms. *Oncologist*. 2022;27:940–51.
12. Tang D, Kang R. Tarlatamab: the promising immunotherapy on its way from the lab to the clinic. *Transl Lung Cancer Res*. Jun 30;12(6):1355-1357.
13. Rudin CM, Reck M, Johnson ML, Blackhall F, Hann CL, Yang JCH, et al. Emerging therapies targeting the delta-like ligand 3 (DLL3) in small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2023 Jun 24;16(1):66.
14. Giffin MJ, Cooke K, Lobenhofer EK, Estrada J, Zhan J, Deegen P, 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. *Clin Cancer Res*. 2021;27:1526–37
15. Ahn M-J, Cho BC, Filip E, Korantzis I, Ohashi K, Majem M, et al. Tarlatamab for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Nov 30;389(22):2063-2075.