·综述·

小细胞肺癌治疗新药:塔拉妥单抗靶向 DLL3/CD3 双特异性 T 细胞衔接器

王新玲,胡庆花,卢秀花*
(临沂市中心医院药学部,临沂 276400)

[摘要] 塔拉妥单抗(tarlatamab)是一款创新靶向免疫药物,能够同时结合肿瘤细胞表面表达的δ样配体3(delta-like ligand 3,DLL3)和细胞毒性T细胞表面表达的CD3,是靶向DLL3/CD3的双特异性T细胞衔接器,能够激活T细胞释放炎性细胞因子,从而杀伤表达DLL3蛋白的肿瘤细胞。2024年5月,tarlatamab获美国FDA加速批准,用于治疗在铂类化疗期间或之后进展的广泛期小细胞肺癌(extensive stage small cell lung cancer,ES-SCLC)成人患者。本文就tarlatamab的基本信息、作用机制、药动学、临床试验研究、安全性进行概述,以期为临床应用提供参考。

[关键词] 塔拉妥单抗;小细胞肺癌;双特异性T细胞衔接器;δ样配体3;免疫治疗
[中图分类号] R971.9 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2026)16-1745-06

A new drug for treating small cell lung cancer: tarlatamab, a DLL3/CD3-targeted bispecific T-cell engage

WANG Xin-ling, HU Qing-hua, LU Xiu-hua*
(*Department of Pharmacy*, *Linyi Central Hospital*, *Linyi* 276400, *China*)

[**Abstract**] Tarlatamab is an innovative targeted immunotherapy agent that simultaneously binds to delta-like ligand 3 (DLL3) expressed on tumor cell surfaces and CD3 expressed on cytotoxic T-cell surfaces. As a DLL3/CD3-targeted bispecific T-cell engager (BiTE), it activates T cells to release inflammatory cytokines, thereby killing tumor cells expressing DLL3 protein. In May 2024, tarlatamab received accelerated approval from the U.S. FDA for the treatment of adult patients with extensive-stage small cell lung cancer that has progressed during or after platinum-based chemotherapy. This article provides an overview of tarlatamab's basic information, mechanism of action, pharmacokinetics, clinical trials, and safety, to provide a reference for clinical application.

[**Key words**] tarlatamab; small cell lung cancer; bispecific T-cell engager; delta-like ligand-3; immunotherapy

小细胞肺癌(small cell lung cancer,SCLC)是一种侵袭性极强的神经内分泌肿瘤[1],约占所有肺癌的11%~15%[1-2],其分为局限期(初诊时约占30%)和广泛期(extensive-stage small cell lung cancer,ES-SCLC,初诊时约占70%)[3]。SCLC对初始放化疗高度敏感,但绝大多数患者会在短期内(通常6个月内)出现疾病复发和获得性耐药,导致长期生存率极低,5年总生存率不足10%[4],尤其是含铂化疗后进展的患者,治疗方案的选择非常有限[5-6]。

塔拉妥单抗(tarlatamab,商品名为Imdelltra™)的出现为SCLC领域带来了新的治疗策略。tarlatamab

[基金项目] 山东省中医药科技资助项目(M20241206);山东省医学会临床科研基金资助项目-齐鲁专项(YXH-2022ZX02069);山东第二医科大学附属医院科研发展基金资助项目(2024FYM146)
[作者简介] 王新玲,女,本科,主管药师,主要从事新药研究相关工作。联系电话:(0539)2263614,E-mail:haijianlong@126.com。
[通讯作者] *卢秀花,女,硕士研究生,副主任药师,主要从事抗肿瘤药物临床药学工作。联系电话:(0539)2263614,E-mail:luxiuhua001@126.com。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.16.009

由安进公司(Amgen)研发,研发代号:AMG757,是全球首个获批用于实体瘤的 DLL3/CD3 双特异性 T 细胞衔接器(bispecific T cell engagers, BiTCEs)[7-9]。2024 年 5 月 16 日,基于关键性Ⅱ期临床研究 DeLLphi-301(NCT05060016)的客观缓解率和缓解持续时间数据,tarlatamab 获美国 FDA 加速批准,用于治疗在铂类化疗期间或之后进展的 ES-SCLC 患者,成为首个获批用于 SCLC 治疗的 BiTCEs[10],该药物尚未在中国正式上市。2025 年 7 月 16 日,百济神州公司申报注射用 tarlatamab 上市获国家药品监督管理局药品审评中心受理,并被纳入优先审评程序[11]。除 SCLC 之外,tarlatamab 在其他表达 DLL3 的肿瘤如神经内分泌前列腺癌中的应用也正在进行积极探索[12]。本文对 tarlatamab 的基本信息、作用机制、药动学、相关临床试验研究和安全性等进行概述,以期为临床应用提供参考。

1 tarlatamab 的基本信息[8]

tarlatamab 适用于治疗在铂类化疗后疾病进展的 ES-SCLC 成人患者,上市剂型为粉针剂,规格为 1 和 10 mg,通过静脉输注给药,输注时间为 1 h,推荐剂量为 10 mg,*q*2*w*。为降低细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS),须在第 1 周期实施阶梯剂量递增方案:d 1 为 1 mg,逐日递增剂量 1 mg 至 d 7,若患者耐受,d 8 剂量可增加至 10 mg,d 15 为 10 mg;后续周期(第 2 周期起):剂量为 10 mg,*q*2*w*,直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

tarlatamab 的配制步骤如下。① 复溶:1 和 10 mg 分别用 1.3 和 4.4 mL 灭菌注射用水沿玻璃药瓶瓶壁注入,避免将注射用水直接注射到药粉上,防止产生泡沫,并轻轻旋转药瓶内容物,使药粉溶解,复溶后的药液应为澄清至乳光色、无色至微黄色液体,复溶后的 tarlatamab 须在复溶后 4 h 内完成进一步稀释;② 稀释:使用 1 个 250 mL 预填充 0.9% 氯化钠注射液的输液袋,1 和 10 mg 规格分别从 250 mL 静脉输液袋中抽取的 0.9% 氯化钠注射液体积为 14 和 17 mL,并向抽取后的 250 mL 0.9% 氯化钠注射液输液袋中注入 13 mL 静脉输液稳定剂(intravenous solution stabilizer, IVSS),分别向 1 和 10 mg 规格瓶中抽取上述复溶液 1.1 和 4.2 mL 注入,配制好的溶液在室温下保存不超过 8 h,冷藏(2 ~ 8 ℃)不超过 7 d。由于 tarlatamab 具有独特的免疫相关毒性,给药前后的管理至关重要:在第 1 周期 tarlatamab 用药前,需要给予地塞米松 8 mg 预处理,并在给药结束后立即输注 0.9% 氯化钠注射液至少 1 L(输注时间为 4 ~ 5 h)水化处理。

2 作用机制

DLL3 在 85% ~ 96% 的 SCLC 细胞表面异常表达,通过抑制 Notch 信号通路的活性,促进 SCLC 细胞增殖、侵袭、耐药等,与 SCLC 预后密切相关,是治疗 SCLC 的潜在靶点[9,13]。tarlatamab 是一种双特异性 IgG 样抗体,分子量约 75 ~ 80 kDa,由 2 个不同的抗原结合臂通过柔性连接子(linker)与 Fc 区连接组成,其中具有 DLL3 的 N 端结构域的臂特异性识别肿瘤细胞表面的 DLL3 并与之结合,具有 CD3ε 链的臂与细胞毒性 T 淋巴细胞表面的 CD3 受体结合,这种桥接作用能够强制性地将 T 细胞引导至肿瘤细胞附近,形成免疫突触,进而激活 T 细胞,被激活的 T 细胞会释放穿孔素、颗粒酶等细胞毒性物质以及多种炎性细胞因子,如 IL-2、IL-6、IL-8、IL-10 和 IFN-γ 等,最终导致表达 DLL3 的肿瘤细胞被 T 细胞介导的细胞裂解清除。

3 tarlatamab 的药动学特征与剂量选择

研究显示[8]给药后可观察到血清细胞因子(如 IL-2、IL-6、IL-8、IL-10 和 IFN-γ)的瞬时升高,通常在第 1 周期 d 1 给予 1 mg 初始剂量后 24 h 达到峰值,并在下一次输注前恢复至基线水平;在 10 ~ 100 mg 剂量范围内,疗效未见显著的暴露-效应相关性;但高暴露量与中性粒细胞减少症、神经毒性及 ICANS 的风险增加相关。

有研究分析了 DeLLphi-300 和 DeLLphi-301 研究的 420 例患者数据[14-15],显示 tarlatamab 的药动学特征有双室模型和线性消除特征,稳态分布容积约 8.6 L,清除率约 0.65 $L\cdot d^{-1}$,模型估计的终末相消除半衰期为 11.2 d(范围为 4.3 ~ 26.5 d)。年龄(32 ~ 82 岁)、性别、种族(欧洲裔与亚洲裔)、轻中度肾损伤或轻度肝损伤对药物暴露量无临床显著影响,因此无须根据以上因素调整剂量。约 6.6% 的患者可能产生抗药物抗体(anti-drug antibody, ADA),体质量和 ADA 状态对清除率有统计学意义的影响,但未导致临床上显著的暴露差异。

另有研究表明[16-17],在 0.003 ~ 100 mg(*q*2*w*)的剂量范围内,所有评估的有效性指标[如客观缓解率(objective response rate, ORR)、中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)、缓解持续时间

(duration of response,DOR)、总生存期(overall survival,OS)]均与药物暴露量呈显著正相关,且 10 mg(*q*2*w*)剂量接近最大有效性,而 3 级及以上的不良事件(CRS 和神经毒性)与药物暴露无明确关系,表明 10 mg(*q*2*w*)方案在疗效和安全性之间取得了良好平衡。

4 tarlatamab 的临床试验研究

4.1 tarlatamab 治疗 SCLC 的研究 多项研究证实了 tarlatamab 在治疗 SCLC 患者中的显著抗肿瘤活性和持久缓解:DeLLphi-301 研究是一项开放标签的国际性Ⅱ期临床试验,有报道显示[17],共 220 例既往接受过至少二线治疗的 SCLC 患者,接受 10 mg(*q*2*w*)治疗后,ORR 为 40%(97.5% CI:29 ~ 52),PFS 为 4.9 个月(95% CI:2.9 ~ 6.7),9 个月的总生存率为 68%,其中 59% 的患者 DOR 至少为 6 个月,截至统计数据时仍有 55% 的患者处于持续缓解。一项针对该研究中亚洲人群的亚组分析也得出了相似的结论[18]:在 43 例接受 10 mg 剂量治疗的患者中,ORR 达到 46.3%,中位 PFS 为 5.4 个月,中位 OS 为 19.0 个月,进一步支持了其在亚洲患者中的应用。《Ⅳ期原发性肺癌中国治疗指南(2024 版)》[19]《中国肺癌免疫治疗规范化应用指南(2024 版)》[20]以及《小细胞肺癌免疫治疗专家共识(2025 版)》[1]均引用了 DeLLphi-301 研究的数据,并指出 tarlatamab 在含铂方案治疗失败的复发或难治性 ES-SCLC 患者中显示出良好的疗效。

DeLLphi-304 研究是一项多国家、多中心、开放标签、随机对照Ⅲ期临床试验,该研究纳入 509 例含铂化疗后进展的 SCLC 患者,随机分配至 tarlatamab 组(n = 254)和化疗组(托泊替康、芦比替定或多柔比星,n = 255)。结果显示[21],tarlatamab 组的中位 OS 为 13.6 个月,显著优于化疗组的 8.3 个月(HR = 0.60,P < 0.001),tarlatamab 在 PFS 及与肿瘤相关的呼吸困难和咳嗽方面也显示出显著优势。此外,另有 2 项研究表明,tarlatamab 显著改善患者的 OS 和 PFS,其中 1 项与真实世界医生选择的治疗方案[如环磷酰胺/多柔比星/长春新碱、拓扑替康、伊立替康、含铂方案、仅免疫疗法的方案、紫杉烷类(紫杉醇和多西他赛)]进行比较,评估 tarlatamab 在先前治疗的 SCLC 患者中的相对有效性[22]。研究纳入了 97 例接受 10 mg tarlatamab 的患者和 184 例接受三线及以上真实世界治疗的患者,采用倾向评分加权调整了两组之间的关键预后因素差异。结果显示,tarlatamab 组在 OS、PFS、治疗停止时间(time to treatment discontinuation,TTD)和至下次治疗或死亡时间(time to next treatment or death,TTNTD)方面均显著优于对照组,ORR 也更高。加权后 tarlatamab 组与对照组治疗的风险比(95% CI)如下:OS 为 0.45(0.30, 0.68),PFS 为 0.61(0.43, 0.90),TTD 为 0.57(0.39, 0.84),TTNTD 为 0.45(0.30, 0.66),ORR 的优势比为 2.80(95% CI, 1.44, 5.83)。另一项研究[23]将 DeLLphi-301 临床试验中的患者结果与英格兰人群真实世界数据库识别的对照组队列进行比较,研究共纳入 97 例参与 DeLLphi-301 临床试验的患者和 540 例真实世界数据库患者。数据匹配后,tarlatamab 组与对照组比较,OS(HR:0.24, 95% CI:0.14, 0.43)和 PFS(HR:0.18,95% CI:0.11, 0.31)均显著改善。

4.2 tarlatamab 治疗伴有脑转移 SCLC 的研究 脑转移是 SCLC 患者面临的严峻挑战。有研究分析了 tarlatamab 在 192 例 ES-SCLC 患者中的疗效[24],其中 48 例(25%)患者基线时存在脑转移,结果显示,脑转移组的 ORR 为 20%,疾病控制率(disease control rate,DCR)为 59%,中位 DOR 为 14.9 个月,中位 OS 为 13.2 个月,与无脑转移组(ORR 25%,DCR 50%,中位 DOR 13.0 个月,中位 OS 15.5 个月)相比疗效相似,显示出无论是否存在脑转移 tarlatamab 均具有良好的疗效。另一项研究显示[25],在 10 例复发性 SCLC 且存在脑转移患者中,接受 tarlatamab 治疗后,90% 的患者病情缓解或稳定;在多发性(>20 个病灶)脑转移患者中,患者病情迅速缓解且影像学提示病灶缩小,提示 tarlatamab 单药治疗可能有效控制颅内转移,甚至可避免或推迟全脑放疗。

4.3 tarlatamab 作为 ES-SCLC 一线维持治疗的探索研究 tarlatamab 联合 PD-L1 抑制剂作为 ES-SCLC 一线化疗-免疫治疗后的维持治疗方案也显示出潜力。DeLLphi-303 Ⅰb 期临床研究评估了 tarlatamab 与阿替利珠单抗或度伐利尤单抗联合作为 ES-SCLC 患者一线维持治疗的安全性和有效性。研究对象为 18 岁及以上、东部肿瘤协作组(ECOG)评分为 0 ~ 1 分且在接受 4 ~ 6 个周期铂类-依托泊苷化疗联合 PD-L1 抑制剂后无疾病进展的患者,患者接受 tarlatamab 10 mg 静脉注射,*q*2*w*,初始剂量为 1 mg,并联合阿替利珠单抗(1 680 mg,4 周 1 次)或度伐利尤单抗(1 500 mg,4 周 1 次)进行维持治疗,

直至疾病进展。有报道显示[26]，2022 年 8 月 31 日—2024 年 1 月 30 日期间，共有 88 例接受了 tarlatamab 联合 PD-L1 抑制剂治疗后未进展的患者，在中位随访 10.0 个月后，维持治疗的中位 PFS 为 5.6 个月，9 个月的 OS 率为 88.9%，DCR 为 62.5%。另有研究显示[27]，在维持治疗的中位随访 18.4 个月（15.2～23.0 个月）后，标准一线化疗至 tarlatamab 维持治疗的中位时间为 3.6 个月（四分位数范围 3.2～4.3），tarlatamab 的中位暴露时间为 35 周（8～75 周），中位总生存期为 25.3 个月（95% CI：20.3～不可估计），结果表明 tarlatamab 联合 PD-L1 抑制剂作为一线化疗后的维持治疗具有可控的安全性和良好的抗肿瘤活性，支持后续的Ⅲ期临床试验结果。

4.4 目前正在进行的 tarlatamab 临床研究 一项Ⅱ期研究[28]正在评估 tarlatamab 在多种晚期 DLL3 表达肿瘤（包括神经内分泌肿瘤、胃肠胰神经内分泌肿瘤、大细胞神经内分泌癌、由非小细胞肺癌转化的 SCLC 等）中的疗效和安全性。该研究将根据 DLL3 的表达水平（≥25% 或≥1%）分阶段入组患者，主要终点是客观缓解率。

一项Ⅱ期临床研究[29]（TAURUS）正在评估 tarlatamab 在铂类化疗失败后的晚期肺外小细胞癌或神经内分泌癌患者中的疗效，这些肿瘤的来源包括胃肠系统、泌尿生殖系统、女性生殖系统或头颈部等，主要终点是客观缓解率。一项Ⅱ期临床研究[30]正在评估 tarlatamab 在复发/难治性 SCLC 患者中的疗效，该研究旨在比较 3 种不同的给药方案，主要终点是客观缓解率。一项Ⅱ期临床研究[31]正在评估 tarlatamab 在晚期肺外神经内分泌癌患者中的疗效和安全性，研究分为胃肠系统和胰胆管队列以及泌尿生殖系统队列，主要终点是客观缓解率。一项Ⅱ期临床研究[32]正在评估 tarlatamab 联合依托泊苷、卡铂和阿替利珠单抗在 EGFR TKI 治疗后由腺癌转化为 SCLC 患者中的安全性和有效性，主要终点是无进展生存期。一项Ⅰ/Ⅱ期临床研究[33]（RABBIT）正在评估 tarlatamab 联合放疗在多种表达 DLL3 的肿瘤（包括 SCLC、黑色素瘤、甲状腺髓样癌、膀胱癌、胶质母细胞瘤等）中的安全性和有效性，研究将探索同步或序贯联合放疗的模式，主要终点包括剂量限制性毒性和客观缓解率。一项Ⅰ期临床研究[34]正在评估 tarlatamab 联合卡铂、依托泊苷和 PD-L1 抑制剂作为 ES-SCLC 患者的一线治疗方案，该研究探索不同的联合用药方案和维持治疗方案，主要终点是剂量限制性毒性和不良事件发生率。一项Ⅱ期临床研究[35]正在评估 tarlatamab 在 *IDH* 突变的弥漫性星形细胞瘤或少突胶质细胞瘤等脑肿瘤患者中的安全性和有效性，分为可手术切除和不可手术切除 2 个队列，主要终点是评估肿瘤组织中 $CD8^+$ T 细胞浸润的变化。一项Ⅰ期临床研究[36]（DeLLphi-310）正在探索 tarlatamab 与靶向 B7-H3 的抗体药物偶联物 YL201 联合或两者联合 PD-L1 抑制剂在 ES-SCLC 患者中的安全性与疗效，分为针对经治患者的剂量探索/扩展和针对一线治疗患者的三联疗法，主要终点是剂量限制性毒性。一项Ⅱ期临床研究[37]（DeLLphi-301）正在评估 tarlatamab 在复发/难治性 SCLC 患者中的疗效，该研究设置了不同的剂量组和监测方案，主要终点是客观缓解率。

5 tarlatamab 的安全性特征与管理

tarlatamab 的安全性总体可控，但需要关注其特有的不良事件 CRS 和 ICANS。在 DeLLphi-301 研究[38]中显示应用 tarlatamab 不同剂量治疗中出现的不良事件包括 CRS（53%）、发热（38%）、食欲下降（36%）、味觉障碍（32%）和贫血（30%），其中 CRS 在 10 mg 组的发生率为 51.1%，主要发生在第一周期，且大多数为 1 或 2 级，3 级 CRS 的发生率较低（10 mg 组为 0.8%，100 mg 组为 5.7%）；3 级 ICANS 及相关神经事件的发生率也较低（10 mg 组为 0%，100 mg 组为 4.6%），未见 4 或 5 级事件，因治疗相关不良事件而中断治疗的情况较少（10 mg 组为 3.0%，100 mg 组为 3.4%）。另有研究[5]对 DeLLphi-301 临床试验中的不良事件进行了回顾分析，CRS 主要为 1 或 2 级且通常在首次或第 2 次给药后发生，并可通过支持性护理进行对症支持治疗，包括使用对乙酰氨基酚、静脉补液和/或糖皮质激素[39]。其他值得关注的不良事件包括中性粒细胞减少症（16%）和 ICANS 及相关神经毒性事件（10%），tarlatamab 的美国药品说明书也明确警示了 CRS 和包括 ICANS 在内的神经毒性风险，并建议在治疗初期进行阶梯式剂量给药和住院监测以降低风险[8]。

然而，真实世界研究提示了更高的严重不良事件发生率和死亡率。一项基于 FAERS 数据库的回顾性研究[40]显示，在纳入分析的 676 份 tarlatamab 相关不良事件中，需要高度关注的不良反应风险信号是 CRS［报告比值比（reporting rate ratio method，ROR）=618.54］和 ICANS（ROR = 1 014.66），新的安全性风险信号包括肿瘤溶解综合征（tumor lysis

syndrome,TLS,ROR = 48.15)和呼吸衰竭(ROR = 6.45),两者均表现出显著的不均衡性,基于性别的分析发现,女性 CRS 风险显著高于男性(ROR:947.46 *vs* 400.82),而男性死亡报告更为突出(ROR = 2.81)。所有不良事件的总体发生时间呈现早期失效模式,中位发生时间为 3 d(四分位距:1 ~ 10 d),临床结局分析显示,676 例患者中,12.9% 的病例发生死亡事件,显著高于 DeLLphi-301 临床试验中观察到的死亡率(0%)。

另一项药物警戒研究[41]同样基于 FAERS 数据库,旨在评估 tarlatamab 治疗 ES-SCLC 的不良事件。研究共纳入 448 例患者,不良事件的中位发生时间为 5.0 d,住院率为 21.7%,死亡率为 16.7%,且男性患者的死亡风险较高,并识别出房颤、味觉丧失等新的不良事件风险信号。一项单中心回顾性研究[42]纳入了 2024 年 5 月—2025 年 2 月间在 Moffitt 癌症中心接受 tarlatamab 治疗的 40 例 SCLC 或高级别神经内分泌癌患者,中位年龄为 66.5 岁,55% 为男性,87.5% 的患者 ECOG 体能状态为 0 ~ 1。结果显示在未接受预防性使用托珠单抗(n = 30)的患者中,第一周期 d 1 后,53.3% 的患者出现 CRS,23.3% 的患者发生 ICANS,其中 10% 的患者严重程度达到 3 级或以上,3 例患者因严重的 CRS/ICANS 而停止治疗,其中 2 例死亡,1 例转入临终关怀;在接受预防性托珠单抗(n = 10)的患者中,1 例出现 2 级 CRS,无患者出现 ICANS。乳酸脱氢酶(actate dehydrogenase,LDH)升高和肝转移是 CRS 的独立预测因子,LDH 也是 2 级及以上 CRS 的预测因子。糖尿病和心血管疾病与 ICANS 独立相关,与临床试验结果相比,tarlatamab 在真实世界中的 CRS 和 ICANS 发生率更高,预防性托珠单抗可能减轻高危患者的毒性反应,应考虑将其纳入治疗方案。真实世界研究提示研究者应重视在临床实践中对 tarlatamab 相关不良事件进行严密监测和风险管理[43],管理 CRS/ICANS 的策略主要包括风险分层、多学科协作、患者沟通与教育以及明确的工作流程等。

6 结语

tarlatamab 是全球首个上市的 DLL3/CD3 双特异性 IgG 样抗体,其由 2 个不同的抗原结合臂通过柔性连接子与 Fc 区连接组成,通过同时结合肿瘤细胞表面表达的 DLL3 和 T 细胞表面表达的 CD3,激活 T 细胞释放炎性细胞因子,最终介导表达 DLL3 的肿瘤细胞死亡,在 DLL3 高表达、铂类化疗失败后的 SCLC 患者中展现出显著且持久的抗肿瘤活性。目前研究显示 tarlatamab 的安全性可控,但需要关注其特有的 CRS 和 ICANS 不良事件。真实世界研究数据提示,应用 tarlatamab 应密切关注患者生命体征,关注患者死亡风险。tarlatamab 的耐药可能与治疗过程中转录表达的改变有关,但具体机制尚须进一步阐明[44],目前正在探索 tarlatamab 单药或联合其他药物治疗恶性肿瘤的疗效和安全性,该药上市时间短、有关安全性和有效性方面的数据较少,有待更完善、更大规模的研究。

[参 考 文 献]

[1] 中国临床肿瘤学会小细胞肺癌专家委员会, 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 小细胞肺癌免疫治疗专家共识(2025 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2025, 47(1): 65 - 75.

[2] CHIANG CL, SOO RA, MOK T, *et al*. A comparison of clinical guidelines, treatment characteristics and outcomes in small cell lung cancer between East Asia and Europe/North America[J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1646608.

[3] KIM SY, PARK HS, CHIANG AC. Small cell lung cancer: a review[J]. *JAMA*, 2025, 333(21): 1906.

[4] KRPINA K, VRANIĆ S, TOMIĆ K, *et al*. Small cell lung carcinoma: current diagnosis, biomarkers, and treatment options with future perspectives[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(7): 1982.

[5] SANDS JM, CHAMPIAT S, HUMMEL HD, *et al*. Practical management of adverse events in patients receiving tarlatamab, a delta-like ligand 3-targeted bispecific T-cell engager immunotherapy, for previously treated small cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2025, 131(3): e35738.

[6] ANTONIU S, PENISOARA T, RASCU S. Tarlatamab for small-cell lung cancer[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2025, 25(12): 1275 - 1283.

[7] DHILLON S. Tarlatamab: first approval[J]. *Drugs*, 2024, 84(8): 995 - 1003.

[8] AMGEN INC. IMDELLTRA (tarlatamab-dlle) for injection [package insert][Z]. Thousand Oaks: Amgen Inc, 2024.

[9] SU PL, CHAKRAVARTHY K, FURUYA N, *et al*. DLL3-guided therapies in small-cell lung cancer: from antibody-drug conjugate to precision immunotherapy and radioimmunotherapy[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 97.

[10] LIU YF, NASHED J, BARONE AK, *et al*. FDA approval summary: tarlatamab for the treatment of extensive-stage small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2026, 32(7): 1191 - 1195.

[11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 优先审评品种: 塔拉妥单抗[EB/OL]. (2025 - 07 - 08)[2026 - 03 - 11]. https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/2f78f372d351c6851af7431c7710a731.

[12] CHOU J, EGUSA EA, WANG S, *et al*. Immunotherapeutic Targeting and PET Imaging of DLL3 in Small-Cell Neuroendocrine Prostate Cancer[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(2): 301 - 315.

[13] YAO J, BERGSLAND E, AGGARWAL R, *et al*. DLL3 as an emerging target for the treatment of neuroendocrine neoplasms[J]. *Oncologist*, 2022, 27(11): 940 - 951.

[14] KONG S, MINOCHA M, CHEN PW, *et al*. Population pharmacokinetics of tarlatamab, a half-life extended DLL3-directed bispecific T-cell engager in patients with previously treated small cell lung cancer[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2025, 64(5): 729 - 741.

[15] MINOCHA M, THOMPSON CG, MURPHY A, *et al*. Pharmacokinetics of tarlatamab, a delta-like ligand-3 (DLL3) targeted half-life extended bispecific T-cell engager (BiTE®) immunotherapy in adult patients with previously treated small-cell lung cancer: results from DeLLphi-300, a phase I multiple-dose-escalation study[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2024, 63(12): 1757 -

1768.
[16] CHEN PW, MINOCHA M, KONG S, *et al*. Tarlatamab exposure-efficacy and exposure-safety relationships to inform dose selection in patients with small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(22): 4688 - 4697.
[17] AHN MJ, CHO BC, FELIP E, *et al*. Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(22): 2063 - 2075.
[18] AHN MJ, CHO BC, OHASHI K, *et al*. Asian subgroup analysis of patients in the phase 2 DeLLphi-301 study of tarlatamab for previously treated small cell lung cancer[J]. *Oncol Ther*, 2025, 13(4): 1041 - 1054.
[19] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国临床肿瘤学会, 中华医学会肿瘤学分会. Ⅳ期原发性肺癌中国治疗指南(2024 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(1): 1 - 40.
[20] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 中国肺癌免疫治疗规范化应用指南(2024 版)[J]. 中国肺癌杂志, 2024, 27 (1): 1 - 56.
[21] MOUNTZIOS G, SUN LH, CHO BC, *et al*. Tarlatamab in small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(4): 349 - 361.
[22] WANG J, SAJEEV G, CHAI XL, *et al*. Efficacy outcomes between tarlatamab and real-world physicians' choice of therapies for previously treated extensive stage small cell lung cancer[J]. *Oncologist*, 2025, 30(9): oyaf256.
[23] TAKUNDWA R, SURI G, DIRNBERGER F, *et al*. Matching-adjusted indirect treatment comparison of tarlatamab versus comparator therapies in England in patients with extensive-stage small cell lung cancer who have received two or more prior lines of therapy[J]. *Adv Ther*, 2025, 42(12): 6078 - 6090.
[24] CHAMPIAT S, BOYER MJ, GOVINDAN R, *et al*. Tarlatamab in small cell lung cancer (SCLC): Safety and efficacy analyzed by baseline brain metastasis[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): S8582.
[25] ZHANG BN, SHAH K, PARMA M, *et al*. Trls-17 rapid intracranial response with tarlatamab in patients with untreated brain metastases from small cell lung cancer[J]. *Neuro Oncol Adv*, 2025, 7(Supplement_2): ii37.
[26] LAU S, AHN MJ, MOSKOVITZ M, *et al*. OA10.04 tarlatamab with a PD-L1 inhibitor as first-line maintenance after chemo-immunotherapy for ES-SCLC: DeLLphi-303 phase 1b study[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(10): S31 - S32.
[27] PAULSON KG, LAU SCM, AHN MJ, *et al*. Safety and activity of tarlatamab in combination with a PD-L1 inhibitor as first-line maintenance therapy after chemo-immunotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer (DeLLphi-303): a multicentre, non-randomised, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(10): 1300 - 1311.
[28] ClinicalTrials. gov. NCT06788938[EB/OL]. [2026 - 03 - 20]. https://clinicaltrials. gov/study/NCT06788938.
[29] ClinicalTrials. gov. NCT06816394[EB/OL]. (2025 - 02 - 10). https://clinicaltrials. gov/study/NCT06816394.
[30] ClinicalTrials. gov. NCT06745323[EB/OL]. [2026 - 03 - 03]. https://clinicaltrials. gov/study/NCT06745323.
[31] ClinicalTrials. gov. NCT06893783[EB/OL]. [2026 - 04 - 13]. https://clinicaltrials. gov/study/NCT06893783.
[32] ClinicalTrials. gov. NCT06830694[EB/OL]. [2026 - 02 - 23]. https://clinicaltrials. gov/study/NCT06830694.
[33] ClinicalTrials. gov. NCT06814496[EB/OL]. (2025 - 10 - 09). https://clinicaltrials. gov/study/NCT06814496.
[34] ClinicalTrials. gov. NCT05361395[EB/OL]. [2026 - 03 - 03]. https://clinicaltrials. gov/study/NCT05361395.
[35] ClinicalTrials. gov. NCT06776250[EB/OL]. (2025 - 09 - 19). https://clinicaltrials. gov/study/NCT06776250.
[36] ClinicalTrials. gov. NCT06898957[EB/OL]. [2026 - 02 - 05]. https://clinicaltrials. gov/study/NCT06898957.
[37] ClinicalTrials. gov. NCT05060016[EB/OL]. (2025 - 12 - 12). https://clinicaltrials. gov/study/NCT05060016.
[38] PAZ-ARES L, AHN MJ, FELIP E, *et al*. 508MO Tarlatamab for patients (pts) with previously treated small cell lung cancer (SCLC): Primary analysis of the phase II DeLLphi-301 study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1664 - S1665.
[39] CHIANG AC, OLMEDO GARCIA ME, CARLISLE JW, *et al*. Safety of tarlatamab with 6-8-h outpatient versus 48-h inpatient monitoring during cycle 1: DeLLphi-300 phase 1 substudy[J]. *ESMO Open*, 2025, 10(4): 104538.
[40] JIN XN, ZHAO WX, LI Y, *et al*. Post-marketing safety surveillance of tarlatamab: a real-world pharmacovigilance study based on the FAERS database[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2026(1): 1 - 14.
[41] WANG JS, WANG X, LI YX, *et al*. Safety evaluation of tarlatamab: a pharmacovigilance study based on the FAERS database[J]. *Lung Cancer*, 2026, 214: 108801.
[42] JOSHI U, ONG F, MELZER D, *et al*. Optimizing tarlatamab delivery in small cell and neuroendocrine lung cancer: real-world insights into step-up dosing and prophylactic tocilizumab use[J]. *Clin Lung Cancer*, 2026, 27(2): 48 - 58.
[43] ZHANG BN, ALDER L, ROSNER S, *et al*. A multi-institutional perspective on tarlatamab administration and management of CRS/ICANS[J]. *Lung Cancer*, 2026, 211: 108870.
[44] AHN HM, PARK SY, CHOI Y, *et al*. Molecular subtype changes after acquiring resistance to tarlatamab in small cell lung cancer[J]. *Drug Resist Updat*, 2025, 79: 101198.

编辑:姚佳敏/接受日期:2026 - 04 - 13