

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



МАСТЕР РАД

**Биспецифична антитела у имуноterapiји карцинома плућа:
систематски преглед PD-1 × VEGF и DLL3 × CD3 инхибитора и
механизма резистенције**

Ментор:
проф. др Јована Новаковић

Студент:
Теодора Ранковић

Крагујевац, 2026. године

САДРЖАЈ

Скраћенице	4
САЖЕТАК	6
1. УВОД	8
1.1. Карцином плућа као глобални здравствени проблем.....	8
1.2. Развој имунотерапије и појава PD-1/PD-L1 инхибитора	9
1.3. Примарна и стечена резистенција на checkpoint инхибиторе	11
1.4. Потреба за имунотерапијама нове генерације	13
1.5. Концепт биспецифичних антитела у онкологији.....	14
2. ЦИЉЕВИ РАДА.....	16
2.1. Општи циљ	16
2.2. Специфични циљеви.....	16
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	17
3.1. Дизајн студије и тип истраживања.....	17
3.2. Протокол истраживања и стратегија претраге литературе.....	18
4. РЕЗУЛТАТИ СИСТЕМАТСКОГ ПРЕГЛЕДА	20
4.1. Карактеристике укључених студија.....	20
4.2. Клиничка ефикасност биспецифичних антитела.....	25
4.3. Безбедносни профил и нежељени ефекти	27
4.4. Молекулски механизми PD-1 × VEGF и DLL3 × CD3 биспецифичних антитела.....	28
4.5. Механизми превазилажења примарне и стечене резистенције.....	30
5. ДИСКУСИЈА.....	31
5.1. Тумачење резултата	31
5.2. Поређење са класичним PD-1/PD-L1 терапијама	32
5.3. Клиничке и биолошке импликације.....	33

5.4. Ограничења рада.....	33
6. БУДУЋЕ ПЕРСПЕКТИВЕ И ВЕЗА СА РЕГЕНЕРАТИВНОМ МЕДИЦИНОМ	35
7. ЗАКЉУЧАК	37
8. ЛИТЕРАТУРА.....	39

Скраћенице

АЕ - нежељени догађаји, ADC - коњугати антитело-лек, B2M - бета-2-микроглобулин, BiTE - биспецифични ангажер Т-лимфоцита, CAR-T - Т-ћелије са химерним антигенским рецептором, CD3 - Т-ћелијски корецепторски комплекс, CD8(+) - маркер цитотоксичних Т-лимфоцита, CD19 - површински маркер Б-лимфоцита, CR - комплетан одговор, CRS - синдром ослобађања цитокина, CTLA-4 - цитотоксични Т-лимфоцитни антиген 4, DCR - стопа контроле болести, DLL3 - *Delta-like ligand 3*, DLT - дозно-лимитирајућа токсичност, DoR - трајање одговора, EGFR - рецептор епидермалног фактора раста, EGFR-TKI - EGFR тирозин-киназни инхибитори, ES-SCLC - екстензивни микроцелуларни карцином плућа, Fc - Fc фрагмент антитела, GLOBOCAN - глобална база података о карциному, HR - однос хазарда, ICANS - синдром неуротоксичности повезан са имуно-ефекторским ћелијама, IFN- γ - интерферон- γ , IgG - имуноглобулин G, IO - имунотерапија, JAK1/JAK2 - Јанус киназа 1/2, LAG-3 - ген активације лимфоцита 3, MDSC - мијелоидне супресорске ћелије, MHC (MHC-I) - главни комплекс хистокомпатибилности (класе I), mOS - медијана укупног преживљавања, mPFS - медијана преживљавања без прогресије, MTD - максимална толерисана доза, NSCLC - немикроцелуларни карцином плућа, ORR - објективна стопа одговора, OS - укупно преживљавање, PD-1 - протеин програмиране ћелијске смрти 1, PD-L1/PD-L2 - лиганд програмиране ћелијске смрти 1/2, PFS - преживљавање без прогресије болести, PR - парцијални одговор, PRISMA - стандард за израду систематских прегледа, PROSPERO - регистар протокола систематских прегледа, PTEN - фосфатаза и тензин хомолог, RoB 2 - алат за процену ризика од пристрасности, RP2D - препоручена доза за фазу II, SCLC - микроцелуларни карцином плућа, TIGIT - инхибиторни рецептор Т-лимфоцита, TIM-3 - инхибиторни рецептор Т-лимфоцита, TKI - тирозин-киназни инхибитор, TRAE - нежељени догађаји повезани са терапијом, VEGF (VEGF-A) - васкуларни ендотелни фактор раста (A), VEGFR - рецептор васкуларног ендотелног фактора раста, WNT/ β -катенин - WNT/ β -катенин сигнални пут, PKC - рандомизована контролисана студија.

Табеле и слике

Слика 1. Дијаграм тока селекције студија, приказан према PRISMA 2020 смерницама.

Табела 1. Карактеристике и кључни резултати укључених студија.

САЖЕТАК

Карцином плућа представља један од водећих узрока морталитета повезаног са малигним болестима на глобалном нивоу. Иако су инхибитори имунолошких контролних тачака усмерени на PD-1/PD-L1 сигнални пут значајно унапредили лечење немикроцелуларног (NSCLC) и микроцелуларног (SCLC) карцинома плућа, развој примарне и стечене резистенције остаје кључно ограничење. Циљ овог мастер рада био је да се систематски прикупе, анализирају и синтетишу клинички и молекулски подаци о биспецифичним антителима у терапији карцинома плућа, са посебним фокусом на PD-1 × VEGF и DLL3 × CD3 платформе.

Систематски преглед спроведен је у складу са PRISMA 2020 смерницама, претрагом PubMed базе података. У квалитативну синтезу укључено је 15 радова који одговарају 12 јединствених студија. PD-1 × VEGF биспецифично антитело ивонесцимаб показало је продужење преживљавања без прогресије болести у односу на стандардну PD-1 блокаду код PD-L1-позитивног NSCLC (HARMONi-2: медијана 11,1 наспрам 5,8 месеци), као и корист у укупном преживљавању у комбинацији са хемиотерапијом код сквамозног NSCLC (HARMONi-6). DLL3 × CD3 биспецифично антитело тарлатамаб продужило је укупно преживљавање у односу на хемиотерапију код релапсног SCLC (DeLLphi-304: медијана 13,6 наспрам 8,3 месеца). Механистичка анализа указује да предност биспецифичних антитела произлази из истовременог циљања више биолошких процеса укључених у раст, прогресију и имунолошку евазију тумора. Већина доказа потиче из раних фаза клиничког развоја и из студија спроведених претежно у једној географској популацији, што ограничава снагу закључака, па је за утемељен закључак неопходно сачекати још клиничких података.

Кључне речи: биспецифична антитела, карцином плућа, имунотерапија, PD-1 × VEGF, DLL3 × CD3, ивонесцимаб, тарлатамаб, резистенција на checkpoint инхибиторе.

ABSTRACT

Lung cancer is one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide. Although immune checkpoint inhibitors targeting the PD-1/PD-L1 signaling pathway have significantly improved the treatment of non-small cell (NSCLC) and small cell (SCLC) lung cancer, the development of primary and acquired resistance remains a key limitation. The aim of this master's thesis was to systematically collect, analyze, and synthesize the clinical and molecular data on bispecific antibodies in the treatment of lung cancer, with a particular focus on the PD-1 $\times$ VEGF and DLL3 $\times$ CD3 platforms.

The systematic review was conducted in accordance with the PRISMA 2020 guidelines, through a search of the PubMed database. The qualitative synthesis included 15 articles corresponding to 12 unique studies. The PD-1 $\times$ VEGF bispecific antibody ivonescimab demonstrated prolonged progression-free survival compared with standard PD-1 blockade in PD-L1-positive NSCLC (HARMONi-2: median 11.1 vs. 5.8 months), as well as an overall survival benefit in combination with chemotherapy in squamous NSCLC (HARMONi-6). The DLL3 $\times$ CD3 bispecific antibody tarlatamab prolonged overall survival compared with chemotherapy in relapsed SCLC (DeLLphi-304: median 13.6 vs. 8.3 months). Mechanistic analysis indicates that the advantage of bispecific antibodies arises from the simultaneous targeting of multiple biological processes involved in tumor growth, progression, and immune evasion. Most of the evidence originates from early phases of clinical development and from studies conducted predominantly in a single geographical population, which limits the strength of the conclusions; therefore, further clinical data are needed before firm conclusions can be drawn.

Keywords: bispecific antibodies, lung cancer, immunotherapy, PD-1 $\times$ VEGF, DLL3 $\times$ CD3, ivonescimab, tarlatamab, resistance to checkpoint inhibitors.

1. УВОД

1.1. Карцином плућа као глобални здравствени проблем

Карцином плућа представља један од највећих јавноздравствених проблема савремене медицине и један је од водећих је узрока морталитета повезаног са малигним болестима на глобалном нивоу. Према подацима GLOBOCAN базе за 2020. годину, карцином плућа је други најчешће дијагностиковани малигнитет у свету, са приближно 2,2 милиона нових случајева годишње, док је истовремено одговоран за готово 1,8 милиона смртних исхода, што га чини водећим узроком смрти међу онколошким пацијентима [1]. Ажурирани подаци GLOBOCAN процене за 2022. годину додатно наглашавају размере овог оптерећења. Наиме, карцином плућа постао је најчешће дијагностиковани малигнитет на свету, са готово 2,5 милиона нових случајева (приближно један од осам новодијагностикованих карцинома), и остао водећи узрок смрти од малигних болести са око 1,8 милиона смртних исхода годишње [2]. Оволики морталитет последица је, пре свега, касног постављања дијагнозе и агресивне биологије болести.

Настанак карцинома плућа последица је сложене интеракције генетских и фактора средфине, при чему конзумација дувана представља доминантан фактор ризика и повезује се са највећим делом свих смртних исхода од ове болести. Поред активног и пасивног излагања дуванском диму, значајну улогу имају и излагање радону у затвореним просторима, загађење ваздуха честицама (нарочито PM_{2,5}), професионална изложеност канцерогенима (азбест, силицијум, једињења хрома и никла), као и генетска предиспозиција [3]. Треба нагласити и да значајан број случајева настаје код особа које никада нису пушиле, што указује на комплексну етиологију болести и потребу за диференцираним превентивним и терапијским приступима.

Са хистолошког становишта, карцином плућа се традиционално дели на две основне групе које се разликују по биологији, клиничком току и терапијском приступу. **Немикроцелуларни карцином плућа** (енгл. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) чини приближно 80 до 85% свих случајева и обухвата аденокарцином, сквамозелуларни и крупноћелијски карцином. **Микроцелуларни карцином плућа** (енгл. *small cell lung cancer*,

SCLC) чини преосталих 10 до 15% случајева и представља високоградусни неуроендокрини тумор који карактерише изразито брз раст, рана метастатска дисеминација и висока почетна осетљивост на хемиотерапију уз брз развој резистенције [4]. Ова хистолошка и молекулска хетерогеност директно условљава различите терапијске стратегије, укључујући и специфичне мете имунотерапије нове генерације које су предмет овог рада.

Упркос напретку у дијагностици и терапијским приступима, прогноза пацијената остаје неповољна, првенствено због тога што се болест у великом броју случајева открива у узнатпредовалом, метастатском стадијуму. Процењује се да се више од половине случајева дијагностикује тек у фази удаљене дисеминације, што битно ограничава могућности куративног лечења [4]. Ова разлика огледа се и у стопама преживљавања: петогодишње релативно преживљавање за локализовану болест износи око 60%, за регионално проширену болест око 35%, док код метастатског карцинома плућа опада на свега око 8 до 9%, а код метастатског микроцелуларног карцинома и на око 3% [4]. Оволико неповољни исходи код узнатпредовале болести, нарочито код метастатских форми NSCLC и SCLC, представљају основни разлог за интензиван развој нових терапијских приступа, међу којима имунотерапија и биспецифична антитела заузимају све значајније место.

1.2. Развој имунотерапије и појава PD-1/PD-L1 инхибитора

Концепт имунотерапије заснива се на способности имунског система да препозна и елиминише малигне ћелије. Иако се савремена имунотерапија сматра једном од највећих револуција у онкологији, њени корени сежу у крај XIX века. Амерички хирург *William Coley* сматра се једним од пионира овог приступа након што је уочио спонтану регресију појединих саркома код пацијената који су развили бактеријске инфекције, на основу чега је развио тзв. „*Coleyjeve toksine*“, мешавину бактеријских препарата намењених стимулацији имунског одговора против тумора [5]. Иако су резултати били ограничени и недовољно репродуктивни, ова истраживања представљала су први покушај терапијске активације имунског система у лечењу малигних болести.

Током већег дела XX века развој онколошке терапије био је усмерен првенствено на хирургију, радиотерапију и хемиотерапију, док је имунотерапија остала у другом плану. Ипак, интензивна истраживања имунологије тумора омогућила су боље разумевање механизма којима туморске ћелије избегавају имунолошки надзор, укључујући смањену презентацију антигена, секрецију имunosупресивних фактора и активацију инхибиторних сигналних путева [6]. Права прекретница наступила је почетком XXI века откривањем имунолошких контролних тачака (енгл. *immune checkpoints*), регулаторних механизма који одржавају равнотежу имунског одговора и спречавају развој аутоимуности.

Међу овим механизмима централну улогу имају рецептори **CTLA-4** и **PD-1**. PD-1 (енгл. *programmed cell death protein 1*) експримиран је на активираним Т-лимфоцитима, а везивањем за своје лиганде PD-L1 и PD-L2, који су често прекомерно експримирани на туморским ћелијама и ћелијама туморске микрооколине, преноси инхибиторни сигнал који потискује активацију Т-ћелија и доводи до функционалне исцрпљености (енгл. *T-cell exhaustion*) [7]. Тумори на тај начин злоупотребљавају физиолошки механизам имунске толеранције како би избегли елиминацију. *Pardoll* [8] је међу првима указао на кључну улогу *checkpoint* молекула у регулацији имунског одговора и развоју туморске имуноевазије, чиме је постављена основа за савремени концепт имунотерапије. Значај ових открића потврђен је и додељивањем Нобелове награде за физиологију или медицину 2018. године *James-у Allison-у* и *Tasuku Honjo-у* за откриће терапије карцинома инхибицијом негативне имунске регулације.

Клиничка примена ових сазнања започела је одобравањем **ипилимумаба**, моноклонског антитела усмереног на CTLA-4, које је постало први инхибитор имунолошких контролних тачака одобрен за лечење малигног меланома [9]. Убрзо потом развијени су **инхибитори PD-1/PD-L1 осе**, које су *Ribas* и *Wolchok* [10] означили као једну од најзначајнијих иновација модерне онкологије захваљујући могућности дуготрајне контроле болести. У лечењу карцинома плућа прекретницу је означио **ниволумаб**, први **анти-PD-1 инхибитор** који је показао продужење преживљавања у односу на хемиотерапију код претходно леченог немикроцелуларног карцинома плућа [11]. Клинички значај ове класе лекова додатно је потврђен студијом KEYNOTE-024, у којој је **пембролизумаб** показао супериорност у односу на стандардну хемиотерапију код пацијената са PD-L1 позитивним метастатским NSCLC [12], док су студије KEYNOTE-189

и KEYNOTE-407 демонстрирале да **комбинација пембролизумаба и хемиотерапије** значајно побољшава укупно преживљавање и код нескавамозних и код сквамозних облика NSCLC, чиме је имунотерапија постала стандард прве линије лечења [13,14].

Имунотерапија је своје место нашла и у лечењу микроцелуларног карцинома плућа, где су дуго изостајали значајнији терапијски помаци. Студије IMpower133 и CASPIAN показале су да додавање инхибитора PD-L1 осе (**атезолизумаба**, односно **дурвалумаба**) платинско-етопозидној хемиотерапији доводи до статистички значајног, мада умереног продужења укупног преживљавања код узнапредовалог SCLC, чиме је ова комбинација постала стандард прве линије лечења [15,16]. Ипак, апсолутна корист код SCLC остала је скромна у поређењу са NSCLC, што је додатно нагласило потребу за развојем терапијских приступа усмерених на специфичне туморске мете, попут **DLL3 × CD3 биспецифичних** антитела која су предмет овог рада.

1.3. Примарна и стечена резистенција на checkpoint инхибиторе

Упркос значајним терапијским успесима, велики број пацијената не остварује дуготрајан одговор на инхибиторе имунолошких контролних тачака. Према механизму настанка, резистенција се традиционално дели на три облика. **Примарна (урођена) резистенција** која подразумева изостанак терапијског одговора од самог почетка лечења. **Адаптивна резистенција** која настаје када тумор, иако препознат од стране имунског система, избегава елиминацију прилагођавањем на имунски притисак, најчешће појачаном експресијом инхибиторних сигнала, као и **стечена резистенција** која се развија код пацијената који су иницијално одговорили на терапију, али код којих након одређеног времена долази до прогресије болести [17]. Ова подела има директан клинички значај, будући да различити облици резистенције захтевају и различите терапијске стратегије.

Значајан део механизма резистенције проистиче из промена у самим туморским ћелијама (тумор-интринзични механизми). Међу најважнијима су поремећаји у процесу презентације антигена, укључујући **мутације гена за бета-2-микроглобулин (B2M)** и **снижену експресију молекула главног комплекса хистокомпатибилности класе I**

(MHC-I), услед чега туморске ћелије постају „невидљиве“ за цитотоксичне Т-лимфоците. Посебан значај имају и поремећаји сигналног пута интерферона- γ , нарочито мутације киназа JAK1 и JAK2, које онемогућавају одговор туморске ћелије на имунске сигнале и представљају добро документован механизам стечене резистенције на PD-1 блокаду [18]. Овим променама доприносе и генетске и епигенетске модификације које смањују имуногеност тумора и омогућавају губитак неоантигена [19], док тумор-интринзични путеви попут губитка PTEN и активације WNT/ β -катенин сигнализације додатно ограничавају ефикасност checkpoint блокаде смањењем инфилтрације Т-лимфоцита у тумор [20].

Поред промена у туморским ћелијама, кључну улогу у настанку резистенције има **имуносупресивно туморско микроокружење**. Присуство регулаторних Т-лимфоцита, мијелоидних супресорских ћелија (MDSC) и тумор-асоцираних макрофага доприноси потискивању антитуморског имунског одговора, док хронична антигенска стимулација доводи до функционалне исцрпљености Т-лимфоцита праћене прекомерном експресијом додатних инхибиторних рецептора као што су LAG-3, TIM-3 и TIGIT [21]. Ови механизми објашњавају зашто блокада једне контролне тачке (PD-1) често није довољна за постизање трајног терапијског одговора и представљају рационалну основу за развој комбинованих и вишеструко циљаних терапијских приступа.

Посебан значај у развоју резистенције има ангиогено и имуносупресивно деловање васкуларног ендотелног фактора раста (енгл. *vascular endothelial growth factor*, VEGF). VEGF не учествује само у процесу ангиогенезе, већ доприноси и инхибицији антитуморског имунског одговора модулацијом функције дендритских ћелија, регулаторних Т-лимфоцита и експресије инхибиторног *checkpoint* сигнализације на CD8⁺ Т-ћелијама. *Voron* и сарадници [22] показали су да VEGF-A може директно повећати експресију инхибиторног рецептора PD-1 на Т-лимфоцитима, доприносећи развоју туморске имуносупресије. *Fukumura* и сарадници [23] истакли су да комбинација антиангиогене терапије и checkpoint инхибитора може довести до нормализације туморске васкулатуре, побољшања инфилтрације Т-лимфоцита и јачања антитуморског имунског одговора, чиме је постављена концептуална основа за **развој PD-1 $\times$ VEGF биспецифичних антитела** која су предмет овог рада.

1.4. Потреба за имуноterapiјама нове генерације

Иако су инхибитори имунолошких контролних тачака трансформисали лечење карцинома плућа, њихова ефикасност као монотерапије остаје *ограничена*. У непробраним популацијама пацијената трајан одговор остварује се код релативно малог удела болесника, док већина или не одговара на терапију од почетка или временом развија прогресију болести услед примарне, адаптивне или стечене резистенције [17,20]. Ова ограничења јасно су указала на то да блокада једног сигналног пута најчешће није довољна за постизање дуготрајне контроле болести.

Као одговор на ове изазове развијене су различите стратегије нове генерације. Комбиновање два инхибитора контролних тачака (нпр. анти-PD-1 и анти-CTLA-4) показало је побољшану ефикасност код појединих тумора, али по цену значајно веће токсичности, што ограничава његову широку примену. Паралелно, развијене су и потпуно нове класе имуноterapiјских агенаса, коњугати антитела и лекова (енгл. *antibody-drug conjugates*, ADC), молекули који преусмеравају Т-лимфоците (енгл. *T-cell engagers*), адаптивне ћелијске терапије и биспецифична антитела. Заједничка карактеристика ових приступа јесте настојање да се превазиђе ограниченост деловања на једну мету истовременим или прецизнијим циљањем више механизма туморске биологије [24].

Управо у том контексту биспецифична антитела представљају једну од **најзначајнијих иновација**, будући да у једном молекулу обједињују способност **истовремене модулације више сигналних путева одговорних за раст тумора, ангиогенезу и имунолошку евазију**. Тиме се остварује концептуални помак од терапије усмерене на једну мету ка интегрисаном, вишеструко циљаном и потенцијално персонализованом приступу лечењу карцинома плућа.

1.5. Концепт биспецифичних антитела у онкологији

Биспецифична антитела представљају класу инжењерски дизајнираних молекула који, за разлику од конвенционалних моноклонских антитела, поседују способност истовременог **везивања за две различите мете**. Ова особина омогућава им да повежу две ћелије или два молекула, односно да истовремено утичу на више сигналних путева укључених у туморску прогресију и имунолошку евазију. У зависности од структуре, разликују се формати:

- налик имуноглобулину G (IgG), који задржавају Fc-регион и дуже време полуживота, и
- мањи фрагментни формати без Fc-региона (попут енгл. *bispecific T-cell engager*, BiTE молекула).

Labrijn и сарадници [25] наводе да овако дизајнирани молекули представљају значајан напредак у развоју биолошких лекова захваљујући могућности повећања специфичности, ефикасности и персонализације терапије.

Клиничку изводљивост овог концепта потврдили су први одобрени представници. **Катумаксомаб** је био међу првим одобреним биспецифичним антителима, док је **блинатумомаб**, CD19 × CD3 молекул из групе *T-cell engager* агенаса, показао значајну ефикасност у лечењу акутне лимфобластне леукемије и тиме потврдио да преусмеравање Т-лимфоцита ка туморским ћелијама може довести до снажног антитуморског одговора [26]. На основу оваквог механизма деловања, у онкологији су се издвојиле две функционалне класе биспецифичних антитела од посебног значаја за карцином плућа:

1. молекули који истовремено блокирају два сигнална пута и
2. молекули који физички повезују ефекторске Т-лимфоците са туморским ћелијама.

Посебну пажњу у терапији карцинома плућа привукле су управо ове две платформе. **PD-1 × VEGF биспецифична антитела**, попут **ивонесцимаба**, истовремено блокирају PD-1 сигнални пут и VEGF-посредовану ангиогенезу, комбинујући имуномодулаторне и антиангиогене ефекте у јединственом молекулу; резултати HARMONi-2 и HARMONi-6 студија указали су на њихову потенцијалну супериорност у односу на стандардне PD-1 инхибиторе код одређених група пацијената са NSCLC [27,28]. Са друге стране, **DLL3 ×**

CD3 биспецифична антитела, међу којима се издваја *тарлатамаб*, омогућавају директно усмеравање Т-лимфоцита ка туморским ћелијама код микроцелуларног карцинома плућа, независно од класичне презентације антигена, и показала су обећавајућу активност код претходно лечених пацијената [29].

Ови резултати заједно указују на промену парадигме у онколошкој терапији, од појединачне блокаде сигналних путева ка симултаној модулацији туморске биологије, ангиогенезе и имунског одговора [30].

2. ЦИЉЕВИ РАДА

2.1. Општи циљ

Општи циљ овог рада је да се систематски прикупе, анализирају и синтетишу клинички и молекулски подаци о биспецифичним антителима у терапији карцинома плућа, са посебним фокусом на **PD-1 × VEGF** и **DLL3 × CD3** инхибиторе, као и да се идентификују кључни механизми резистенције на класичне инхибиторе имунолошких контролних тачака.

2.2. Специфични циљеви

1. Идентификовати и анализирати релевантне клиничке студије које испитују примену PD-1 × VEGF и DLL3 × CD3 биспецифичних антитела у лечењу немикроцелуларног и микроцелуларног карцинома плућа.
2. Проценити ефикасност и безбедносни профил ових терапијских приступа у поређењу са стандардним PD-1/PD-L1 инхибиторима и постојећим терапијским модалитетима.
3. Анализирати молекулске и имунолошке механизме деловања биспецифичних антитела, укључујући њихов потенцијал у превазилажењу примарне и стечене имуно-резистенције.
4. Извршити синтезу доступних клиничких и експерименталних података у циљу идентификације потенцијалних праваца развоја имунотерапија нове генерације и персонализованих терапијских стратегија у лечењу карцинома плућа.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Дизајн студије и тип истраживања

Спрвено истраживање је конципирано као **систематски преглед литературе** са циљем прикупљања, критичке анализе и синтезе клиничких и молекулских података о примени биспецифичних антитела у терапији карцинома плућа, са посебним фокусом на PD-1 $\times$ VEGF и DLL3 $\times$ CD3 терапијске приступе. Методолошки приступ заснован је на принципима медицине засноване на доказима (енгл. *evidence-based medicine*), уз примену савремених смерница за израду систематских прегледа литературе и критичку евалуацију доступних научних доказа.

Методологија прегледа спроведена је у складу са PRISMA 2020 смерницама (енгл. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), које представљају стандардизовани оквир за идентификацију, селекцију, процену и приказ научних студија [31]. Примена PRISMA методологије омогућава транспарентан и репродуктибилан процес селекције литературе, уз смањење ризика од систематске пристрасности.

Истраживачко питање односило се на могућност да PD-1 $\times$ VEGF и DLL3 $\times$ CD3 биспецифична антитела побољшају клиничке исходе и превазиђу механизме примарне и стечене имунолошке резистенције код пацијената са NSCLC и SCLC. Ради систематизације истраживачког приступа, популацију су чинили пацијенти са NSCLC и SCLC, интервенцију биспецифична антитела усмерена на PD-1 $\times$ VEGF и DLL3 $\times$ CD3 сигналне путеве, док су компаративну групу представљали стандардни PD-1/PD-L1 инхибитори и конвенционални терапијски приступи (хемиотерапија). Посматрани исходи обухватили су укупно преживљавање, преживљавање без прогресије болести, објективну стопу одговора, безбедносни профил терапије и потенцијал превазилажења имунолошке резистенције.

3.2. Протокол истраживања и стратегија претраге литературе

Претрага литературе извршена је у електронској **PubMed** бази података. У анализу су укључени радови објављени на енглеском језику у периоду од јануара 2012. до маја 2026. године, имајући у виду да је развој *checkpoint* инхибитора и биспецифичних антитела интензиван управо током наведеног периода. Претрага је спроведена од маја до августа 2026. године, уз накнадни ручни преглед референци укључених радова ради идентификације додатних релевантних студија.

Стратегија претраге заснивала се на комбиновању кључних термина повезаних са биспецифичним антителима, карциномом плућа, имунотерапијом и механизмима резистенције, укључујући термине: „*bispecific antibodies*“, „*lung cancer*“, „NSCLC“, „SCLC“, „PD-1“, „PD-L1“, „VEGF“, „DLL3“, „CD3“, „*ivonescimab*“, „*tarlatamab*“, „*T-cell engager*“ и „*immunotherapy resistance*“.

Коначни низ претраге у *PubMed* бази гласио је: ("lung neoplasms" OR "lung cancer" OR NSCLC OR SCLC OR "non-small cell lung" OR "small cell lung") AND (ivonescimab OR tarlatamab OR ((bispecific OR "T-cell engager" OR BiTE) AND ("PD-1" OR "PD-L1" OR VEGF OR DLL3 OR CD3))) AND english[Language] AND ("2012/01"[Date - Publication] : "2026/05"[Date - Publication]). Претрага је додатно ограничена филтрирањем по типу чланка на клиничке студије (фазе I–III) и рандомизоване контролисане студије, прегледни радови, као и мета-анализе.

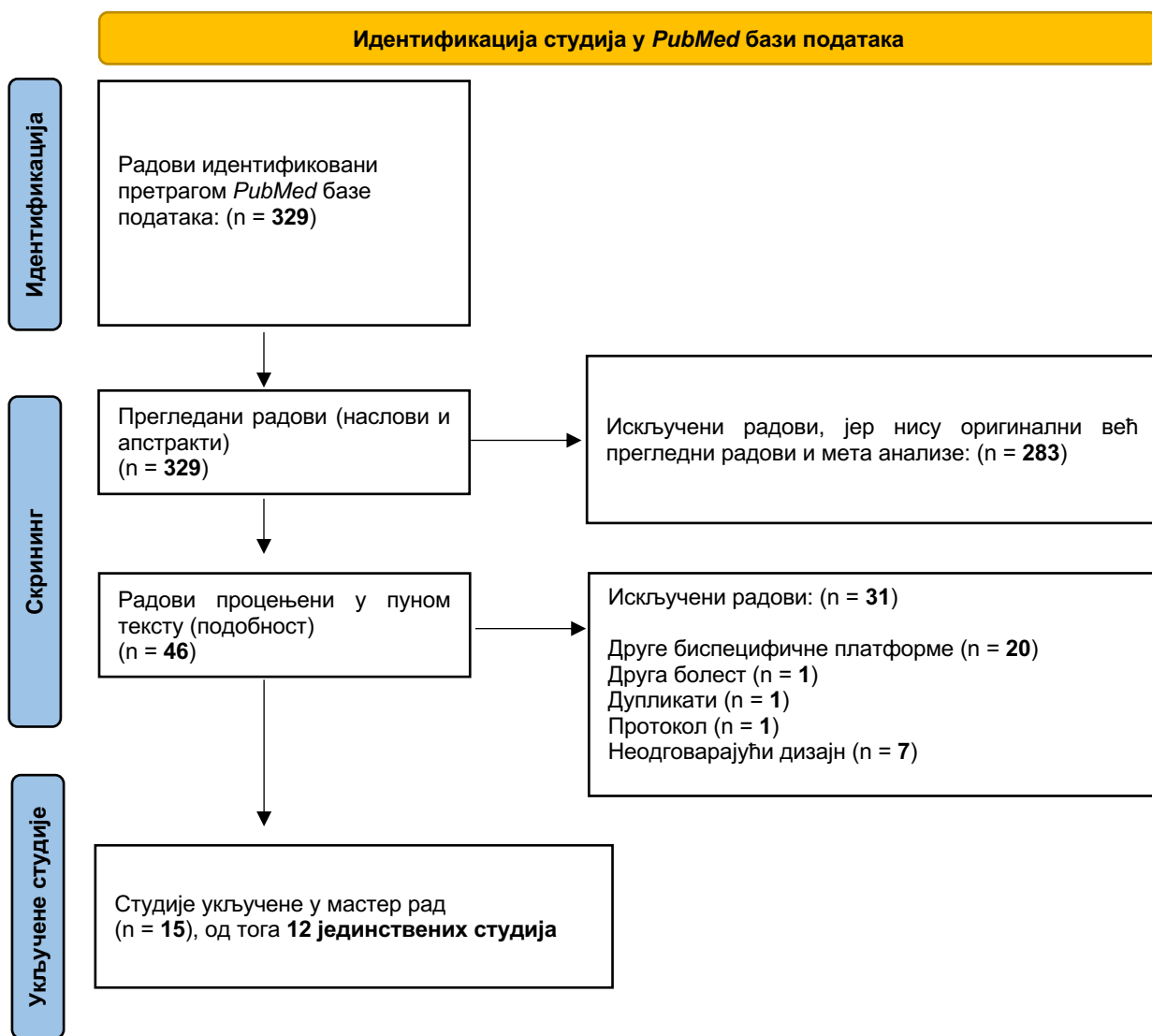
У систематски преглед укључене су клиничке студије које су испитивале ефикасност и безбедност PD-1 × VEGF и DLL3 × CD3 биспецифичних антитела код пацијената са NSCLC и SCLC. Поред клиничких студија укључени су и релевантни прегледни и механистички радови који су омогућили детаљније разумевање имунолошке резистенције, туморске микроколине и молекулских механизма деловања биспецифичних антитела. У анализу су укључени искључиво радови са доступним пуним текстом и јасно дефинисаним подацима о терапијским исходима, док су дупликати, конференцијски апстракти без комплетних резултата, као и студије без директног транслационог или клиничког значаја искључени из прегледа.

Процес селекције студија спроведен је кроз више узастопних фаза. Након идентификације релевантних публикација извршено је уклањање дупликата, након чега су анализирани наслови и апстракти студија у циљу процене њихове релевантности за тему истраживања. Потенцијално одговарајући радови потом су детаљно евалуирани прегледом пуног текста, а коначна селекција извршена је применом унапред дефинисаних критеријума укључивања и искључивања. Из укључених студија екстраховани су подаци који су обухватили карактеристике студија, број испитаника, тип карцинома плућа, терапијске протоколе, циљне молекуле, клиничке исходе, безбедносни профил терапије и доступне податке о молекулским механизмима деловања. Квалитет укључених студија процењиван је критичком анализом методолошког дизајна и релевантности добијених резултата за савремену клиничку праксу.

4. РЕЗУЛТАТИ СИСТЕМАТСКОГ ПРЕГЛЕДА

4.1. Карактеристике укључених студија

Систематском претрагом литературе идентификоване су студије које су испитивале примену биспецифичних антитела у терапији карцинома плућа, са посебним фокусом на PD-1 $\times$ VEGF и DLL3 $\times$ CD3 терапијске платформе. Претрагом је укупно идентификовано **329 студије**. Након скрининга наслова и апстраката, процене подобности у пуном тексту и примене унапред дефинисаних критеријума укључивања и искључивања, у квалитативну синтезу укључене су клиничке студије, транслациона истраживања и прегледни радови који су пружили релевантне податке о ефикасности, безбедности и молекулским механизмима деловања. Процес идентификације, скрининга, процене подобности и коначног укључивања студија приказан је PRISMA дијаграмом (Слика 1).



Слика 1. Дијаграм тока селекције студија, приказан према PRISMA 2020 смерницама[31].

Од укључених студија, седам испитује PD-1 × VEGF платформу (*ивонесцимаб*), а пет DLL3 × CD3 платформу (*тарлатамаб* и *обрикстамиг*). По дизајну, преглед обухвата четири рандомизоване контролисане студије фазе III (HARMONi-2, HARMONi-6, HARMONi-A и DeLLphi-304), више студија фазе I, Ib и II, једну ретроспективну студију, као и претклиничке и механистичке радове. Испитиване популације обухватају широк спектар карцинома плућа: PD-L1-позитиван, сквамозни и EGFR-мутирани NSCLC (укључујући и болеснике са прогресијом након EGFR тирозин-киназних инхибитора), као и претходно лечен, релапсни и екстензивни SCLC. Ивонесцимаб је испитиван како као

монотерапија тако и у комбинацији са хемиотерапијом, а тарлатамаб као монотерапија и у комбинацији са PD-L1 инхибитором. DLL3 је у претклиничким истраживањима потврђен као специфична терапијска мета високоградусних неуроендокриних тумора плућа [32], што чини молекулску основу DLL3 × CD3 приступа.

Најсажетији приказ карактеристика и кључних резултата укључених студија дат је у **Табели 1**. Анализа показује да се највећи број клиничких доказа односи на две терапијске платформе: **PD-1 × VEGF биспецифична антитела код немикроцелуларног карцинома плућа и DLL3 × CD3 биспецифична антитела код микроцелуларног карцинома плућа.**

Табела 1. Карактеристике и кључни резултати укључених студија

Студија (аутор, год.) Реф.	Дизајн / фаза	Популација (тип тумора, линија), број пацијената	Интервенција (лек, мета) <i>Компаратор</i>	Ефикасност (ORR, PFS, OS; HR, p)	Најзначајнији нежељени ефекти
HARMONi-2 (Xiong и сар., 2025) [27]	РКС, фаза III	PD-L1+ узнапредовали NSCLC, 1. Линија 398	Ивонесцимаб (PD-1×VEGF), монотерапија <i>Пембролизумаб</i>	mPFS 11,1 наспрам 5,8 мес; HR 0,51; p<0,0001	Степен ≥3 TRAE 29% наспрам 16%; хипертензија, протеинурија, имунски догађаји
HARMONi-6 (Chen и сар., 2025; Lu и сар., 2026) [28,33]	РКС, фаза III	Узнапредовали сквамозни NSCLC, 1. линија 532	Ивонесцимаб (PD-1×VEGF) + хемиотерапија <i>Тислелизумаб + хемиотерапија</i>	mPFS 11,1 наспрам 6,9 мес (HR 0,60; p<0,0001); mOS 27,9 наспрам 23,7 мес (HR 0,66; p=0,0017)	Хематолошка токсичност, хипертензија, имунски догађаји
HARMONi- A (Fang и сар., 2024) [34]	РКС, фаза III	EGFR-мутирани NSCLC, након EGFR- TKI 322 (161+161)	Ивонесцимаб (PD-1×VEGF) + пеметрексед/карбоплатин <i>Плацебо + хемиотерапија</i>	mPFS 7,1 наспрам 4,8 мес; HR 0,46; p<0,001	Хипертензија, протеинурија, хематолошка токсичност; чешће степенa ≥3 него хемиотерапија
Wang и сар. (2024) [35]	Фаза Ib	ИО-наивни узнапредовали NSCLC, 1./2. линија 108	Ивонесцимаб (PD-1×VEGF), монотерапија	ORR ≈52% код PD- L1+ (дозно-зависно 33–75%)	Подношљив профил; VEGF- и имунски посредовани догађаји
Frentzas и сар. (2024) [36]	Фаза Ia (дозна ескалација)	Узнапредовали солидни тумори (није само плућа) 47	Ивонесцимаб (PD-1×VEGF), монотерапија	ORR 25,5%; DCR 63,8%	Успостављен RP2D; профил подношљив
Zhou и сар. (2026) — real-world [37]	Ретроспективна	EGFR-мутирани аденокарцином плућа, након EGFR-TKI 240 (120+120)	Ивонесцимаб (PD-1×VEGF) + хемиотерапија <i>Бевацизумаб + хемиотерапија</i>	PFS у корист ивонесцимаба [вредности проверити из пуног текста]	Real-world профил у складу са познатим
Chen и сар. (2025) [38]	Фаза Ib	Екстензивни SCLC (ES-SCLC), 1. Линија 35	Ивонесцимаб (PD-1×VEGF) + етопозид/карбоплатин	ORR 80%; DCR 91,4%	Добро подношено; хематолошка

Студија (аутор, год.) Реф.	Дизајн / фаза	Популација (тип тумора, линија), број пацијената	Интервенција (лек, мета) <i>Компаратор</i>	Ефикасност (ORR, PFS, OS; HR, p)	Најзначајнији нежељени ефекти
					токсичност (уз хемиотерапију)
DeLLphi-304 (Mountzios и сар., 2025) [39]	РКС, фаза III	Релапсни SCLC, 2. Линија 509 (254+255)	Тарлатамаб (DLL3×CD3) <i>Хемиотерапија</i> (топотекан/лурбинектедин/амрубицин)	mOS 13,6 наспрам 8,3 мес (HR 0,60; p<0,001); mPFS 4,2 наспрам 3,7 (HR 0,71); ORR 35% наспрам 20%	CRS; степен ≥3 AE 54% наспрам 80%; умор
DeLLphi-301 (Ahn и сар., 2023) [29,40]	Фаза II	Претходно лечен SCLC 100 (доза 10 mg)	Тарлатамаб (DLL3×CD3)	ORR 40%; mOS 14,3 мес; mPFS ≈4,9 мес	CRS ≈51% (углавном степен 1–2), пирексија, неуролошки догађаји
DeLLphi-300 (Paz-Ares и сар., 2023; Dowlati и сар., 2024) [42]	Фаза I (дозна ескалација; продужено праћење)	Рекурентни/претходно лечен SCLC 107 / 152 (≥10 mg)	Тарлатамаб (DLL3×CD3)	ORR 23–25%; DoR ≈11–12 мес; mOS 13,2 → 17,5 мес; интракранијална активност	CRS ≈52% (углавном ниског степенa), пирексија, умор
DeLLphi-303 (Paulson и сар., 2025) [43]	Фаза Ib (нерандомизована)	ES-SCLC, 1. линија одржавања ≈88	Тарлатамаб (DLL3×CD3) + PD-L1 инхибитор (атезо/дурва)	ORR 71% (CR 5%, PR 66%)	CRS; подношљив профил, без нових сигнала
Обрикстамиг / BI 764532 (Wermke и сар., 2022; 2025) [44,45]	Фаза I (дозна ескалација)	DLL3+ SCLC / неуроендокрини карциноми	Обрикстамиг (BI 764532; DLL3×CD3)	Дуготрајни одговори при дозама ≥90 μg/kg; MTD није достигнут	CRS; DLT углавном при почетним step-up дозама

Скраћенице: NSCLC - немикроцелуларни карцином плућа; SCLC - микроцелуларни карцином плућа; ES-SCLC - екстензивни SCLC; РКС - рандомизована контролисана студија; PFS - преживљавање без прогресије; OS - укупно преживљавање; mPFS/mOS - медијана PFS/OS; ORR - објективна стопа одговора; DCR - стопа контроле болести; DoR - трајање одговора; HR - однос хазарда; CR - комплетан одговор; PR - парцијални одговор; RP2D - препоручена доза за фазу II; MTD - максимална толерисана доза; DLT - доза-лимитирајућа токсичност; CRS - синдром ослобађања цитокина; TRAE - нежељени догађаји повезани са терапијом; IO - имунотерапија.

4.2. Клиничка ефикасност биспецифичних антитела

4.2.1. PD-1 × VEGF биспецифична антитела (ивонесцимаб)

Најубедљивији докази о ефикасности PD-1 × VEGF платформе потичу из рандомизованих студија фазе III са ивонесцимабом. У **студији HARMONi-2** ивонесцимаб је као монотерапија прве линије код претходно нелечених пацијената са PD-L1-позитивним NSCLC остварио статистички значајно продужење преживљавања без прогресије болести у односу на пембролизумаб (медијана PFS 11,1 наспрам 5,8 месеци; HR 0,51; $p < 0,0001$) [27]. Ови резултати представљају **прво директно рандомизовано поређење у коме је биспецифично PD-1 × VEGF антитело показало супериорну контролу туморске прогресије у односу на стандардну PD-1 блокаду.**

У **студији HARMONi-6** комбинација ивонесцимаба и хемиотерапије поређена је са комбинацијом тислелизумаба и хемиотерапије код узнапредовалог сквамозног NSCLC. Ивонесцимаб је остварио значајно продужење преживљавања без прогресије болести (медијана PFS 11,1 наспрам 6,9 месеци; HR 0,60; $p < 0,0001$), а у анализи укупног преживљавања и клинички значајну корист у укупном преживљавању (медијана OS 27,9 наспрам 23,7 месеци; HR 0,66; $p = 0,0017$) [28,33]. Овим је **по први пут показано да PD-1 × VEGF платформа може надмашити стандардни PD-1/PD-L1 инхибитор не само у погледу преживљавања без прогресије, већ и у погледу укупног преживљавања.**

Активност ивонесцимаба потврђена је и у клинички захтевним подгрупама. У **студији HARMONi-A** ивонесцимаб додат хемиотерапији код пацијената са EGFR-мутираним NSCLC који су прогредирали након EGFR тирозин-киназних инхибитора продужио је преживљавање без прогресије болести у односу на плацебо са хемиотерапијом (медијана PFS 7,1 наспрам 4,8 месеци; HR 0,46; $p < 0,001$) [34]. Овај налаз је посебно значајан јер класична PD-1/PD-L1 блокада код EGFR-мутиране болести углавном има ограничену ефикасност, што сугерише да истовремено циљање ангиогенезе може допринети превазилажењу те ограничености.

Ране фазе клиничког развоја пружиле су додатну потпору. У **студији фазе Ib** код имунотерапијски наивног NSCLC ивонесцимаб је као монотерапија остварио објективну стопу одговора од приближно 52% у PD-L1-позитивној популацији, уз дозно-зависан тренд

(33-75%) [35], док је у првој фази Ia код узнатредовалих солидних тумора успостављен подношљив безбедносни профил и препоручена доза за фазу II, уз објективну стопу одговора од 25,5% и стопу контроле болести од 63,8% [36]. У ретроспективној студији са уподобљавањем по склоности код EGFR-мутираног аденокарцинома плућа након EGFR-TKI, ивонесцимаб уз хемиотерапију показао је повољнији исход у односу на бевацизумаб уз хемиотерапију [37], иако ниво доказа ретроспективне студије захтева опрез при тумачењу, овај податак додатно поткрепљује клиничку релевантност.

Значајно је и то што се активност PD-1 $\times$ VEGF платформе не ограничава на NSCLC. У **студији фазе Ib**, ивонесцимаб у комбинацији са етопозидом и карбоплатином као прва линија лечења екстензивног SCLC остварио је високу објективну стопу одговора (80%) и стопу контроле болести (91,4%) [38], што указује на **потенцијал ове платформе и код микроцелуларног карцинома плућа, иако је реч о раној, једнократној студији малог узорка.**

4.2.2. DLL3 $\times$ CD3 биспецифична антитела (тарлатамаб и обрикстамиг)

Код микроцелуларног карцинома плућа најзначајније доказе пружа **тарлатамаб**. У рандомизованој **студији фазе III DeLLphi-304** тарлатамаб је као друга линија лечења релапсног SCLC остварио значајно продужење укупног преживљавања у односу на хемиотерапију (медијана OS 13,6 наспрам 8,3 месеца; HR 0,60; $p < 0,001$), уз продужење преживљавања без прогресије болести (медијана PFS 4,2 наспрам 3,7 месеци; HR 0,71) и вишу објективну стопу одговора (35% наспрам 20%) [39]. **Ови резултати су клинички посебно значајни имајући у виду изразито неповољну прогнозу и ограничене терапијске могућности код релапсног SCLC.**

Резултати студије фазе III надовезују се на раније фазе развоја. У **студији фазе II DeLLphi-301** тарлатамаб је код претходно леченог SCLC остварио објективну стопу одговора од 40% и медијану укупног преживљавања од 14,3 месеца [29], што је у продуженом праћењу потврђено са медијаном укупног преживљавања од приближно 15,2 месеца [40]. У претходној **студији фазе I DeLLphi-300** забележена је објективна стопа одговора од 23-25% и медијана укупног преживљавања која се са зрелошћу података

повећала са 13,2 на 17,5 месеци, уз документовану интракранијалну активност [41,42], што је клинички важно с обзиром на високу учесталост можданих метастаза код SCLC.

Тарлатамаб је испитиван и у ранијим линијама лечења. У студији фазе Ib DeLLphi-303 тарлатамаб у комбинацији са PD-L1 инхибитором као прва линија одржавања након хемио-имунотерапије код екстензивног SCLC остварио је високу објективну стопу одговора (71%; комплетан одговор 5%, парцијални одговор 66%) уз подношљив безбедносни профил [43], што отвара могућност померања ове платформе ка ранијим фазама лечења.

Значајно је да DLL3 × CD3 приступ није ограничен на један молекул. **Обрикстамиз** (BI 764532), други DLL3 × CD3 *T-cell engager*, показао је у студији фазе I дуготрајне одговоре код DLL3-позитивног SCLC и неуроендокриних карцинома при дозама $\geq 90 \mu\text{g/kg}$, при чему максимална толерисана доза није достигнута [44,45]. Ови подаци указују да је реч о терапијској класи, а не о појединачном леку, чиме се додатно поткрепљује генерализабилност DLL3 × CD3 платформе. Клинички значај тарлатамаба потврђен је и регулаторним одобрењем за лечење екстензивног SCLC [46].

4.3. Безбедносни профил и нежељени ефекти

Безбедносни профили ових платформи јасно се разликују и одражавају њихове механизме деловања. Код **ивонесцимаба** најчешћи нежељени догађаји повезани су са инхибицијом VEGF, **хипертензија** и **протеинурија**, уз **хематолошку токсичност** (израженију у комбинацији са хемиотерапијом) и имунски посредоване нежељене догађаје карактеристичне за PD-1 блокаду [27,28,34]. У студији HARMONi-2 учесталост нежељених догађаја степена ≥ 3 повезаних са терапијом била је виша уз ивонесцимаб него уз пембролизумаб (29% наспрам 16%) [27], што указује да **добит у ефикасности прати и одређено повећање токсичности које захтева праћење**.

Код тарлатамаба и других DLL3 × CD3 молекула најзначајнији специфичан нежељени догађај је **синдром ослобађања цитокина (CRS)**, који је у већини случајева био

благог до умереног интензитета и најчешће се јављао при почетним (енгл. *step-up*) дозама, уз неуролошке догађаје (укључујући синдром неуротоксичности повезан са имуно-ефекторским ћелијама, ICANS), пирексију и умор [29,41]. Управо због синдрома ослобађања цитокина примена **тарлатамаба** захтева режим постепеног повећања дозе и одговарајући надзор. Важно је да је у студији DeLLphi-304 тарлатамаб показао мању учесталост тешких (степен ≥ 3) нежељених догађаја у односу на хемиотерапију (54% наспрам 80%) [39], а **сличан профил синдрома ослобађања цитокина забележен је и код обрикстамига** [44]. Иако доступни подаци указују да потенцијална клиничка корист превазилази идентификоване ризике код пацијената са ограниченим терапијским опцијама, коначна процена безбедности захтева дуже праћење, будући да за део студија још нису доступни зрели подаци о дугорочној токсичности.

4.4. Молекулски механизми PD-1 $\times$ VEGF и DLL3 $\times$ CD3 биспецифичних антитела

4.4.1. PD-1 $\times$ VEGF биспецифична антитела

PD-1 $\times$ VEGF биспецифична антитела дизајнирана су да истовремено блокирају два кључна механизма туморске прогресије: **имунолошку инхибицију посредовану PD-1 сигналним путем и VEGF-зависну ангиогенезу**. Најзначајнији представник ове групе је **ивонесцимаб**, који истовремено везује PD-1 рецептор на Т-лимфоцитима и VEGF молекул присутан у туморском микроокружењу. Блокадом PD-1 сигналног пута спречава се интеракција између PD-1 рецептора и његових лиганада PD-L1 и PD-L2, чиме долази до реактивације цитотоксичног имунског одговора и обнове функционалности исцрпљених Т-лимфоцита.

Истовремено, инхибиција VEGF сигнализације остварује вишеструке антитуморске ефекте. Поред инхибиције ангиогенезе, блокада VEGF доводи до нормализације постојеће туморске васкулатуре, чиме се побољшава инфилтрација имунских ћелија, повећава доступност кисеоника и смањује локална хипоксија. *Voron* и сарадници [22] показали су да

VEGF-A повећава експресију инхибиторног рецептора PD-1 на CD8⁺ Т-лимфоцитима, доприносећи настанку имунолошке толеранције и прогресији тумора. На основу тог експерименталног доказа претпоставља се да истовремена блокада VEGF и PD-1 сигналних путева може остварити синергистички ефекат који превазилази могућности појединачне инхибиције; треба, међутим, нагласити да синергизам код људи још није директно потврђен механистичким студијама, већ се закључује из клиничке супериорности у односу на PD-1 монотерапију.

4.4.2. DLL3 × CD3 биспецифична антитела

За разлику од PD-1 × VEGF платформе, DLL3 × CD3 биспецифична антитела функционишу као *T-cell engager* молекули чији је основни циљ **директно повезивање Т-лимфоцита са туморским ћелијама**. Најзначајнији представник ове групе је **тарлатамаб**. Један део молекула препознаје DLL3 (енгл. *Delta-like ligand 3*), протеин који је високо експримиран на површини ћелија микроцелуларног карцинома плућа, док је његова експресија у здравим ткивима минимална [32]. Други део молекула везује CD3 рецептор на површини Т-лимфоцита. Након симултаног везивања обе мете долази до формирања вештачке имунолошке синапсе између Т-лимфоцита и туморске ћелије.

Формирање оваквог комплекса доводи до активације Т-лимфоцита независно од класичне презентације антигена путем главног комплекса хистокомпатибилности (МНС). Као последица долази до ослобађања перфорина, гранзима и проинфламаторних цитокина који индукују апоптозу туморске ћелије. На тај начин тарлатамаб омогућава елиминацију туморских ћелија чак и у случајевима када је присутно смањено препознавање туморских антигена или поремећена презентација антигена, што представља један од важних механизма резистенције на класичне *checkpoint* инхибиторе.

4.5. Механизми превазилажења примарне и стечене резистенције

Резистенција на имунотерапију, као што је већ претходно споменуто, може бити примарна, адаптивна или стечена и представља један од највећих изазова савремене онкологије [17]. Бројни механизми доприносе њеном настанку, укључујући смањену презентацију туморских антигена, мутације у сигналним путевима интерферона, присуство регулаторних Т-лимфоцита и мијелоидних супресорских ћелија, те изражену ангиогенезу унутар туморског микроокружења.

PD-1 $\times$ VEGF биспецифична антитела концептуално превазилазе део ових механизма истовременим деловањем на имунски систем и туморску васкулатуру. Инхибиција VEGF смањује инфилтрацију имуносупресивних ћелија, нормализује васкуларну мрежу и омогућава ефикаснији улазак ефекторских Т-лимфоцита у туморско ткиво [22,23], док блокада PD-1 сигнализације омогућава реактивацију антитуморског имунског одговора. Са друге стране, DLL3 $\times$ CD3 антитела превазилазе резистенцију активирањем Т-лимфоцита независно од присуства туморских неоантигена и функционалности система презентације антигена [32]. Овај механизам посебно је значајан код микроцелуларног карцинома плућа, који карактерише изражена геномска нестабилност и комплексни механизми имунолошке евазије, будући да заобилази губитак презентације антигена који представља један од кључних механизма резистенције на PD-1 блокаду [18].

Треба нагласити да су наведени механизми превазилажења резистенције превасходно засновани на претклиничким и посредним доказима, док директне механистичке студије код људи које би потврдиле ове претпоставке за сада углавном недостају. Клиничка супериорност PD-1 $\times$ VEGF и DLL3 $\times$ CD3 приступа сугерише да они делују на механизме недоступне класичној *checkpoint* блокади, али коначна потврда захтева наменска транслациона истраживања и анализу биомаркера.

5. ДИСКУСИЈА

5.1. Тумачење резултата

Резултати спроведеног систематског прегледа указују да биспецифична антитела представљају један од најперспективнијих праваца развоја савремене имунотерапије карцинома плућа. Анализиране студије показале су да истовремено циљање више молекулских путева укључених у туморску прогресију, ангиогенезу и имунолошку евазију може довести до побољшања клиничких исхода у односу на конвенционалне терапијске приступе засноване на инхибицији појединачних сигналних путева. Најснажнији докази потичу из четири рандомизоване студије фазе III (**HARMONi-2**, **HARMONi-6**, **HARMONi-A** и **DeLLphi-304**), које конзистентно показују корист двеју платформи; резултати **HARMONi-2** и **HARMONi-6** указују да истовремена блокада PD-1 и VEGF сигналних путева може обезбедити супериорне клиничке исходе у поређењу са стандардном PD-1/PD-L1 инхибицијом [27,28,33].

Треба, међутим, нагласити да значајан део доказа потиче из раних, једнократних студија фазе I и II (*Wang, Frentzas, DeLLphi-300, DeLLphi-303*, обрикстамиг) и једне ретроспективне студије, које пружају подршку концепту, али носе нижи ниво доказа од рандомизованих испитивања. Стога налазе о високим стопама одговора у раним студијама (нпр. ORR 71% у DeLLphi-303 или 80% у ивонесцимаб-SCLC студији) треба тумачити као обећавајуће сигнале који захтевају потврду у рандомизованим студијама, а не као дефинитивне доказе ефикасности.

5.2. Поређење са класичним PD-1/PD-L1 терапијама

Увођење инхибитора имунолошких контролних тачака представљало је прекретницу у лечењу карцинома плућа. Студије **KEYNOTE-024**, **KEYNOTE-189** и **KEYNOTE-407** потврдиле су значајан допринос *нембролизумаба* у продужењу преживљавања и побољшању терапијског одговора код пацијената са немикроцелуларним карциномом плућа [12,13,14]. Ипак, велики број пацијената не остварује дуготрајан одговор услед развоја примарне или стечене резистенције. Добијени резултати потврђују претходна експериментална запажања према којима VEGF има значајно шири биолошки ефекат од саме регулације ангиогенезе, учествује у обликовању имуносупресивног туморског микроокружења, смањује инфилтрацију ефекторских Т-лимфоцита и подстиче експресију инхибиторних имунолошких рецептора [22,23]. За разлику од PD-1 инхибитора, чија ефикасност зависи од постојања адекватног антитуморског имунског одговора и очуване презентације антигена, тарлатамаб директно повезује Т-лимфоците са туморским ћелијама и омогућава њихову активацију независно од класичне презентације антигена [29,39].

Две платформе се међусобно битно разликују. PD-1 $\times$ VEGF приступ (ивонесцимаб) представља „појачану“ *checkpoint* стратегију усмерену на реактивацију имунског одговора и ремоделовање туморске васкулатуре, док DLL3 $\times$ CD3 приступ (тарлатамаб, обрикстамиг) представља принципијелно другачији механизма, усмеравање Т-лимфоцита ка тумору независно од имуногености тумора. Ова разлика објашњава и различите терапијске нише: PD-1 $\times$ VEGF код „имунолошки топлијег“ NSCLC, а DLL3 $\times$ CD3 код „имунолошки хладнијег“ SCLC.

5.3. Клиничке и биолошке импликације

Анализа молекулских механизма указује да биспецифична антитела не представљају само нову групу лекова, већ и **нови терапијски концепт** заснован на симултаној модулацији више биолошких процеса одговорних за раст и прогресију тумора. Уколико се досадашњи резултати потврде у додатним рандомизованим студијама и кроз дуже праћење пацијената, биспецифична антитела могла би постати нови стандард лечења одређених подгрупа болесника са карциномом плућа, што је код **тарлатамаба** већ делимично остварено регулаторним одобрењем за екстензивни SCLC [46]. Посебно је значајно што овакви приступи омогућавају развој прецизније и персонализоване имунотерапије засноване на молекулским карактеристикама тумора (нпр. DLL3 експресија као предиктивни биомаркер) и специфичностима туморског микроокружења. Успех ивонесцимаба и тарлатамаба отвара простор за развој нових генерација биспецифичних и мултиспецифичних антитела усмерених на различите комбинације имунолошких и туморских мета.

5.4. Ограничења рада

Приликом интерпретације резултата морају се узети у обзир одређена ограничења, како самог прегледа тако и укључених студија.

Прво, претрага литературе спроведена је у једној бази података (*PubMed*), што повећава ризик од изостављања релевантних радова индексираних у другим базама (нпр. *Embase*, *Web of Science*, *Cochrane Library*); допуна претраге додатним базама и регистрација протокола (нпр. у бази PROSPERO) представљали би методолошко унапређење пре припреме за публикацију.

Друго, у прегледу није спроведена формална процена ризика од пристрасности стандардизованим алатима (нпр. *Cochrane RoB 2*), нити мета-анализа, због изражене

хетерогености укључених студија у погледу дизајна, популација и посматраних исхода, те је реч о квалитативној синтези.

Треће, укључене студије саме носе ограничења: значајан број су ране, једнокрачне студије фазе I/II, за део студија нису доступни зрели подаци о укупном преживљавању и дугорочној безбедности, а кључне студије са ивонесцимабом (HARMONi-2, HARMONi-6, HARMONi-A) спроведене су претежно у кинеској популацији, што ограничава непосредну генерализабилност резултата на друге популације.

Коначно, доступни докази односе се на мали број терапијских молекула (пре свега ивонесцимаб и тарлатамаб), док су подаци о другим биспецифичним антителима још увек ограничени.

6. БУДУЋЕ ПЕРСПЕКТИВЕ И ВЕЗА СА РЕГЕНЕРАТИВНОМ МЕДИЦИНОМ

Досадашњи резултати указују да ће будући развој имунотерапије карцинома плућа бити усмерен ка даљем усавршавању концепта истовременог циљања више терапијских мета. Иако су инхибитори имунолошких контролних тачака значајно унапредили лечење, ограничења повезана са примарном и стеченом резистенцијом указују на потребу за приступима који омогућавају ефикаснију и дуготрајнију контролу болести. У том контексту, PD-1 $\times$ VEGF и DLL3 $\times$ CD3 биспецифична антитела представљају прве успешне примере ширег помака ка вишеструко циљаним биолошким лековима.

Један од најзначајнијих праваца развоја представља стварање мултиспецифичних антитела, која би могла симултано циљати три или више молекулских мета укључених у туморску прогресију, имунску евазију и ангиогенезу, чиме би се потенцијално додатно смањила вероватноћа развоја резистенције. Паралелно, испитују се комбиноване стратегије биспецифичних антитела са хемиотерапијом, антиангиогеном терапијом и другим имунотерапијским модалитетима, за шта већ постоје рани клинички докази (нпр. ивонесцимаб и тарлатамаб у комбинованим режимима).

Комбиновање биспецифичних антитела са ћелијским терапијама представља додатни правац од интереса. Развој CAR-T и других адоптивних ћелијских терапија показао је да генетски модификоване имунске ћелије могу остварити антитуморску активност и код тумора резистентних на стандардне приступе, мада примена код солидних тумора и даље наилази на препреке као што су хетерогеност туморског микроокружења и ограничена инфилтрација ефекторских ћелија [47]. Механистичка сродност DLL3 $\times$ CD3 *T-cell engager* молекула и CAR-T приступа (оба усмеравају Т-лимфоците ка туморским антигенима) чини ову област природним правцем даљег истраживања.

Коначно, даљи напредак зависиће од развоја предиктивних биомаркера. Напредак молекуларне дијагностике, секвенцирања нове генерације и анализе туморског микроокружења омогућава прецизнију идентификацију пацијената који ће имати највећу корист од одређеног приступа. Очекује се да избор имунотерапије у будућности неће бити заснован само на експресији PD-L1, већ и на сложенијим параметрима као што су туморско

мутационо оптерећење, DLL3 експресија, карактеристике васкулатуре и састав имунског инфилтрата, што би омогућило рационалнију примену биспецифичних антитела и виши ниво персонализације терапије карцинома плућа.

7. ЗАКЉУЧАК

Карцином плућа и даље представља један од водећих узрока обољевања и смртности од малигних болести широм света, упркос значајном напретку оствареном у области дијагностике и системске терапије. Увођење инхибитора имунолошких контролних тачака значајно је унапредило лечење немикроцелуларног и микроцелуларног карцинома плућа, међутим развој примарне и стечене резистенције остаје један од најважнијих ограничавајућих фактора њихове дугорочне ефикасности.

Резултати овог систематског прегледа указују да **биспецифична антитела представљају нову генерацију имунотерапијских агенаса са значајним потенцијалом за унапређење терапијских исхода.**

PD-1 × VEGF биспецифична антитела, пре свега ивонесцимаб, показала су у рандомизованим студијама фазе III продужење преживљавања без прогресије болести, а у HARMONi-6 и укупног преживљавања, у односу на стандардну PD-1/PD-L1 терапију код одређених група пацијената са NSCLC. Истовремено, DLL3 × CD3 биспецифично антитело тарлатамаб продужило је укупно преживљавање у односу на хемиотерапију код релапсног SCLC и добило регулаторно одобрење, омогућавајући директну активацију Т-лимфоцита независно од класичне презентације антигена.

Механистичка анализа сугерише да основна предност биспецифичних антитела произлази из способности истовременог циљања више биолошких процеса укључених у раст, прогресију и имунолошку евазију тумора, чиме се потенцијално превазилазе поједини механизми резистенције на класичне инхибиторе, али треба напоменути да ови механизми код људи још нису директно потврђени. Доступни клинички подаци указују на прихватљив, мада не занемарљив безбедносни профил, са специфичним изазовима као што су **VEGF-повезана токсичност код PD-1 × VEGF платформе и синдром ослобађања цитокина код DLL3 × CD3 платформе.**

С обзиром на то да значајан део доказа потиче из раних фаза развоја и из географски ограничених популација, неопходно је даље спровођење великих, међународних рандомизованих студија са дужим праћењем ради прецизнијег дефинисања дугорочних ефеката, оптималног избора пацијената и места биспецифичних антитела у терапијским

алгоритмима. Будућа истраживања требало би да буду усмерена на идентификацију предиктивних биомаркера, развој мултиспецифичних антитела и рационалних комбинованих стратегија.

8. ЛІТЕРАТУРА

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263.
3. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2020;41(1):1-24.
4. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *Lancet.* 2021;398(10299):535-554.
5. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. *Am J Med Sci.* 1893;105:487-511.
6. Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol.* 2013;14(10):1014-1022.
7. Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(3):153-167.
8. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-264.
9. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-723.
10. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science.* 2018;359(6382):1350-1355.
11. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-135.
12. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-1833.
13. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-2092.

14. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-2051.
15. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133). *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220-2229.
16. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929-1939.
17. Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, Ribas A. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell*. 2017;168(4):707-723.
18. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, Escuin-Ordinas H, Hugo W, Hu-Lieskovan S, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2016;375(9):819-829.
19. Jenkins RW, Barbie DA, Flaherty KT. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer*. 2018;118(1):9-16.
20. Kalbasi A, Ribas A. Tumour-intrinsic resistance to immune checkpoint blockade. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(1):25-39.
21. Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation. *Immunity*. 2016;44(5):989-1004.
22. Voron T, Colussi O, Marcheteau E, Pernot S, Nizard M, Pointet AL, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8⁺ T cells in tumors. *J Exp Med*. 2015;212(2):139-148.
23. Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, Duda DG, Jain RK. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(5):325-340.
24. Hegde PS, Chen DS. Top 10 challenges in cancer immunotherapy. *Immunity*. 2020;52(1):17-35.
25. Labrijn AF, Janmaat ML, Reichert JM, Parren PWHI. Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(8):585-608.
26. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-847.
27. Xiong A, Wang L, Chen J, Wu L, Wang B, Yao J, et al. Ivonescimab versus pembrolizumab for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer (HARMONi-2): a randomised, double-blind, phase 3 study in China. *Lancet*. 2025;405(10481):839-849.

28. Chen Z, Yang F, Jiang Z, Fang W, Yang N, Yu G, et al. Ivonescimab plus chemotherapy versus tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer (HARMONi-6): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2025;406(10515):2078-2088.
29. Ahn MJ, Cho BC, Felip E, Korantzis I, Ohashi K, Majem M, et al. Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer (DeLLphi-301). *N Engl J Med*. 2023;389(22):2063-2075.
30. Olivares-Hernández A, Santa-Catalina PG, Fonseca-Sánchez E, Del Barco-Morillo E. Ivonescimab: promise or reality for advanced non-small-cell lung cancer? *Transl Lung Cancer Res*. 2025;14(12):5203-5207.
31. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
32. Saunders LR, Bankovich AJ, Anderson WC, Aujay MA, Bheddah S, Black K, et al. A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo. *Sci Transl Med*. 2015;7(302):302ra136.
33. Lu S, Liu B, Luo Y, Sun L, Wu L, Han Z, et al. Ivonescimab plus chemotherapy versus tislelizumab plus chemotherapy in advanced squamous non-small-cell lung cancer (HARMONi-6): interim overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial in China. *Lancet*. 2026;407(10548):2620-2629.
34. Fang W, Zhao Y, Luo Y, Yang R, Huang Y, He Z, et al. Ivonescimab plus chemotherapy in non-small cell lung cancer with EGFR variant: a randomized clinical trial (HARMONi-A). *JAMA*. 2024;332(7):561-570.
35. Wang L, Luo Y, Ren S, Zhang Z, Xiong A, Su C, et al. A phase 1b study of ivonescimab, a PD-1 and VEGF bispecific antibody, as first- or second-line therapy for advanced or metastatic immunotherapy-naïve NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2024;19(3):465-475.
36. Frentzas S, Austria Misláng AR, Lemech C, Nagrial A, Underhill C, Wang W, et al. Phase 1a dose escalation study of ivonescimab (AK112/SMT112), an anti-PD-1/VEGF-A bispecific antibody, in patients with advanced solid tumors. *J Immunother Cancer*. 2024;12(4):e008037.
37. Zhou J, Wang Y, Wen K, Huang C, Huang D, Qin T, et al. Ivonescimab plus chemotherapy versus bevacizumab plus chemotherapy in EGFR-mutant lung adenocarcinoma after EGFR-TKI failure: a two-center retrospective real-world propensity score-matched study. *Drug Des Devel Ther*. 2026;20:630566.
38. Chen Z, Wu L, Wang Q, Yu Y, Liu X, Ma R, et al. Ivonescimab combined with etoposide plus carboplatin as first-line treatment for extensive-stage SCLC: results of a phase 1b clinical trial. *J Thorac Oncol*. 2025;20(2):233-239.

39. Mountzios G, Sun L, Cho BC, Demirci U, Baka S, Gümüş M, et al.; DeLLphi-304 Investigators. Tarlatamab in small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy (DeLLphi-304). *N Engl J Med*. 2025;393(4):349-361.
40. Sands J, Cho BC, Ahn MJ, Konopa K, Owonikoko TK, Ponce Aix S, et al. Tarlatamab sustained clinical benefit and safety in previously treated small-cell lung cancer: DeLLphi-301 phase 2 extended follow-up. *J Thorac Oncol*. 2024;19(10 Suppl):S24.
41. Paz-Ares L, Champiat S, Lai WV, Izumi H, Govindan R, Boyer M, 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 (DeLLphi-300). *J Clin Oncol*. 2023;41(16):2893-2903.
42. Dowlati A, Hummel HD, Champiat S, Olmedo ME, Boyer M, He K, et al. Sustained clinical benefit and intracranial activity of tarlatamab in previously treated small cell lung cancer: DeLLphi-300 trial update. *J Clin Oncol*. 2024;42(29):3392-3399.
43. Paulson KG, Lau SCM, Ahn MJ, Moskovitz M, Pogorzelski M, Häfliger S, et al. Safety and activity of tarlatamab in combination with a PD-L1 inhibitor as first-line maintenance therapy after chemo-immunotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer (DeLLphi-303): a multicentre, non-randomised, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2025;26(10):1300-1311.
44. Wermke M, Felip E, Gambardella V, Kuboki Y, Morgensztern D, Hamed ZO, et al. Phase I trial of the DLL3/CD3 bispecific T-cell engager BI 764532 in DLL3-positive small-cell lung cancer and neuroendocrine carcinomas. *Future Oncol*. 2022;18(24):2639-2649.
45. Wermke M, Gambardella V, Kuboki Y, Felip E, Sanmamed MF, Alese OB, et al. Phase I dose-escalation results for the DLL3/CD3 IgG-like T-cell engager obrixtamig (BI 764532) in patients with DLL3+ small cell lung cancer or neuroendocrine carcinomas. *J Clin Oncol*. 2025;43(27):3021-3031.
46. Liu Y, Nashed J, Barone AK, Wang Y, Mishra-Kalyani PS, Rodriguez L, et al. FDA approval summary: tarlatamab for the treatment of extensive-stage small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2026;32(7):1191-1195.
47. Marofi F, Motavalli R, Safonov VA, Thangavelu L, Yumashev AV, Alexander M, et al. CAR T cells in solid tumors: challenges and opportunities. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):81.