

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.02.001

· 专家论坛 ·

溶瘤病毒抗肿瘤临床试验的回顾与展望

何志旭, 赵星 (贵阳医学院 组织工程与干细胞中心, 贵州省 贵阳市 550004)



何志旭, 主任医师、教授、博士生导师, 贵阳医学院国家地方联合工程实验室主任、贵阳医学院组织工程与干细胞中心主任。国家百千万人才工程一二层次人选, 卫生部突出贡献中青年专家, 全国优秀科技工作者, 享受国务院津贴专家, 教育部新世纪优秀人才, 国家 863 项目评审专家, 科技部国际科技合作重大项目评审专家。主要从事干细胞及肿瘤免疫细胞方向研究的工作, 在中山医科大学进行博士后研究期间成功地建立了中国第一个人胚胎干细胞系。已在 *Blood*、*Cell Research* 等国内外杂志发表学术论文 80 余篇, 参编教材及学术专著 5 部。先后主持科技部国际合作重点项目、教育部新世纪优秀人才支持计划项目、国家自然科学基金等 20 余项科研项目。获得贵州省科技进步一等奖 1 项, 贵州省科技进步二等奖 2 项, 贵阳市科技进步一等奖 2 项。E-mail: hzx@gmc.edu.cn

[摘要] 应用病毒治疗肿瘤已有 100 多年的历史, 随着人们对各种溶瘤病毒研究的不断深入, 已能够对多种病毒进行定向操作和改造, 从而改变和控制病毒的行为和功能。自 1991 年首次对单纯疱疹病毒 1 型进行基因改造以来, 多种基因重组的溶瘤病毒如腺病毒及牛痘病毒等相继研制成功。至今, 在全球范围内注册开展治疗肿瘤的溶瘤病毒临床试验已有百余项, 有基因改造的溶瘤病毒, 也有野生型或自然变异的弱毒株, 涉及大多数常见的肿瘤类型。一系列的临床试验已完成, 溶瘤病毒治疗肿瘤的安全性和有效性得以证实, 取得了许多令人鼓舞的成果。本文追踪近年来溶瘤病毒治疗肿瘤临床试验的相关研究进展, 对腺病毒、呼肠孤病毒、麻疹病毒、单纯疱疹病毒、新城疫病毒及牛痘病毒等溶瘤病毒的临床试验情况、存在问题及未来发展方向等内容进行回顾和展望。

[关键词] 肿瘤; 溶瘤病毒; 临床试验

[中图分类号] R730.51; R373

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)02-0119-06

Clinical trials on oncolytic viruses in cancer therapy: Review and prospects

He Zhixu, Zhao Xing (Tissue Engineering and Stem Cell Research Center, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] Viruses have been used in the treatment of cancers for more than 100 years. As the understanding of various oncolytic viruses deepens, it is more feasible to perform targeted manipulation of viral genes and thus control their behaviors and functions. Since the report of gene-modification of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) in 1991, multi-gene recombination of oncolytic viruses (*e. g.* adenovirus and vaccinia virus) has been attempted. To date, more than 100 clinical trials on the application of wild-type, genetically modified or naturally mutated oncolytic viruses in cancer therapy have been registered worldwide; some of these trials have been completed while others are still ongoing. Overall, the use of oncolytic viruses for most of the common cancers evaluated has been demonstrated to be safe and encouraging clinical outcomes have been obtained. In this review paper, we attempt to outline the past achievements made from, the currently existing problems with, and the future directions and perspectives of clinical trials on oncolytic viruses in cancer therapy.

[Key words] tumor; oncolytic virus; clinical trail

[Chin J Cancer Biother, 2014, 21(2): 119-124]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81360346), 贵州省科技厅社会发展攻关项目资助[No. 黔科合 SY(2012)3094 号], 贵州省科技厅贵阳医学院联合基金资助项目[No. 黔科合 LG 字(2011)011 号]。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81360346), the Social Developmental Research Foundation from Bureau of Science and Technology of Guizhou Province (No. SY[2012]3094), and the Joint Social Development Foundation from Bureau of Science and Technology of Guizhou Province and Guiyang Medical College (No. [2011]011)

[网络出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20140331.1718.001.html>

溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)是天然或经人工改造的能特异性在肿瘤细胞内大量复制并最终破坏肿瘤细胞,而对正常组织细胞无杀伤作用的一类病毒^[1]。已应用于临床研究的 OV 主要有腺病毒(Adenoviruses, Ad)、呼肠孤病毒(reovirus)、麻疹病毒(measles virus, MV)、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)、新城疫病毒(newcastle disease virus, NDV)及牛痘病毒(vaccinia virus, VV)等^[2]。

目前,全球范围注册开展进行中(不包括退出、终止或是结束)的 OV 临床试验不少于 52 项^[3]。本文将就近年来开展的 OV 临床试验进行回顾,并将对 OV 临床试验中所面临的问题及未来发展方向等内容进行探讨。

1 溶瘤病毒及其抗肿瘤临床试验

1.1 Ad

目前改造 Ad 肿瘤靶向性及转染效率的策略主要是利用肿瘤生物学行为上的一些异常表现,如部分或全部删除病毒在肿瘤细胞中复制时非必需的基因,或是利用肿瘤特异性启动子/增强子来调控一些在病毒复制所必需的基因表达^[4]。由美国 Onyx 公司研发的 ONYX-015 是删除 *E1B55K* 基因的 5 型腺病毒,使其能选择性地地在 *p53* 基因功能缺失的肿瘤细胞内复制。目前,ONYX-015 的临床试验数据是最为完整和详细的,涉及头颈部肿瘤、胰腺癌、恶性胶质瘤、肉瘤、结直肠癌、前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌等多种实体肿瘤。2005 年,我国食品和药品监督管理局(state food and drug administration, SFDA)批准了与 ONYX-015 类似的 H101 与化疗联合治疗难治性晚期鼻咽癌,成为全球第一个投入市场的溶瘤病毒类药物。

近年来,在围绕提高 Ad 在肿瘤内复制的特异性及机体抗肿瘤活性方面做了大量的基础及临床研究工作,如利用 Ad 单独或联合表达 GM-CSF^[5]、IL-12^[6]及 IL-18^[7]等免疫调节基因以促进机体抗肿瘤活性,基因组内插入端粒酶启动子以增强复制选择性或改造 5 型腺病毒纤维蛋白来提高 Ad 转导靶向等策略^[8]。目前正在开展的临床试验^[9-10]主要有 CGTG-102(表达 GM-CSF)单独或联合环磷酰胺瘤内或静脉内给药治疗晚期实体瘤(NCT01437280; NCT01598129)、DNX-2401(Delta-24-RGD-4C)治疗成胶质细胞瘤及神经胶质瘤(NCT00805376; NCT01582516)及 CG0070 膀胱灌注治疗膀胱癌(NCT01438112)等。

1.2 呼肠孤病毒

呼肠孤病毒是野生型溶瘤病毒,广泛存在于人类呼吸道和消化道中,绝大多数人在感染病毒后无症状,少数人感染后可引起胃肠道、上呼吸道疾病,检测发现几乎所有成年人体内均存在有该病毒的抗体^[11-12]。虽然,目前对呼肠孤病毒选择性感染并破坏肿瘤细胞的分子机制未完全清楚,但普遍认为 Ras 信号通路的活化在该病毒介导的选择性溶瘤作用中发挥关键作用^[13]。

加拿大 Oncolytics Biotech 公司将野生型呼肠孤病毒开发为专利产品 Reolysin[®],已开展了 30 余项临床试验^[14],其中进行中的试验数占全球 OV 临床试验总数的 1/3,包括治疗多发性骨髓瘤(NCT01533194)、头颈部肿瘤(NCT00753038, NCT01166542)、乳腺癌(NCT01656538)、黑素瘤(NCT00651157, NCT00984464)、肺癌(NCT00861627, NCT00998192, NCT01708993)、胰腺癌(NCT00998322, NCT01280058)、肝癌(NCT01274624, NCT01622543)、前列腺癌(NCT01619813)、生殖道肿瘤(NCT00602277, NCT01199263)和儿童实体肿瘤(NCT01240538),其中对头颈部鳞状细胞癌的治疗已进入 III 期临床试验^[12]。在瘤内注射病毒的 I/II 期临床研究中观察到了良好的安全性和耐受性^[15];静脉应用的 I 期临床研究也证实了其应用的安全性,但疗效有限,探究其原因,主要是产生了中和抗体,且在治疗 4 周左右时抗体浓度达到高峰^[16]。在静脉注射联合卡铂及紫杉醇等化疗药物的临床 I/II 期研究中观察到,患者生存期明显延长,且肿瘤进展受到抑制^[17-18]。基于已完成的临床研究结果,有理由相信,呼肠孤病毒在抗肿瘤治疗中有良好前景,而影响疗效的最大障碍在于病毒靶向性较差及中和抗体的作用。

1.3 MV

大量研究已证实, MV 对前列腺癌、间皮瘤及卵巢癌等多种肿瘤细胞株具有杀伤活性。Heinzerling 等^[19]使用未改造过的 MV 疫苗株治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤,5 例患者总共进行了 16 次瘤内注射,治疗耐受性好,且检测到 MV 进入肿瘤细胞并诱导细胞形成合胞体,其中 1 例患者在治疗后肿瘤病灶完全消失。Mayo Clinic(梅奥医学中心)已研发出携带编码癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)基因及钠碘同向转运体(sodium iodide symporter, NIS)基因的 MV(MV-CEA 及 MV-NIS),其中 MV-NIS 可在放射性核素治疗肿瘤的同时进行显像。复发的卵巢癌患者腹腔内注射 MV-CEA 的 I 期临床试验^[20]已完成,这是首次在临床使用改造过的 MV,21 例患者 4 周内多次腹腔内注射 MV-CEA,治疗后 14 例患者疾

病稳定(SD),5例CA125降低。通过检索临床试验注册数据库(www.clinicaltrials.gov)得知,目前由Mayo Clinic组织进行中的I期临床试验共有5个(NCT00408590, NCT00390299, NCT01503177, NCT01846091, NCT00450814),涉及卵巢癌、腹膜癌、多形性成胶质细胞瘤、恶性胸膜间皮瘤、头颈部鳞状细胞癌及多发性骨髓瘤等多种类型肿瘤,给药途径有瘤内、胸腔内、腹腔内或肿瘤切除残腔内,治疗方案有单独或联合环磷酰胺治疗等。

1.4 HSV

1991年Martuza等首次对HSV-1进行基因改造,使其胸苷激酶(thymidine kinase, TK)基因失活,减弱了神经毒性而成功建立了溶瘤病毒株。至此,激起了人们利用溶瘤病毒治疗肿瘤的研究热情。HF10是临床分离的自发突变的HSV-1。Nakao等^[21]对6名乳腺癌及3名胰腺癌患者进行HF10病毒治疗,所有转移性乳腺癌患者均选择了2个浅表结节,其中一个直接注射病毒,另一个结节为对照。胰腺癌患者在术中发现无法手术切除,采用病毒瘤内注射,并置导管以便在此后的1~2d中再次注射病毒,无明显不良反应发生且经病理组织学方法检测到了结节内肿瘤细胞死亡。目前I期临床试验(NCT01017185)正在招募患者以进行深入的研究。

HSV-1删除 γ 34.5后可失去神经毒性,并选择性在肿瘤细胞内复制,目前,删除双拷贝 γ 34.5的HSV1716已进入临床试验(NCT01721018、NCT00931931),通过胸腔内、瘤内或静脉内注射治疗恶性胸膜间皮瘤及非中枢神经系统实体瘤。此外,G207在核糖核苷还原酶编码基因中插入了大肠杆菌*LacZ*基因使其失活,并删除双拷贝 γ 34.5增加了安全性^[22]。令人鼓舞的是,今年3月安进(Amgen)公司^[23-24]公布了溶瘤病毒Talimogene laherparepvec(即OncoVEX)用于治疗未切除的III B、III C、IV期黑素瘤的III期临床试验结果(NCT00769704)。OncoVEX的基因组中删除了*ICP47*基因(阻止病毒抗原提呈)并用编码GM-CSF(可增强抗肿瘤应答)的基因序列所取代了 γ 34.5基因。其主要实验终点是持久反应率(durable response rate, DRR),定义为完全或部分反应缓解持续至少6个月以上。结果发现,治疗组的DRR为16%,对照组仅为2%;治疗组总缓解率为26%,而对照组仅有6%。目前进行中的还有OncoVEX及OncoVEX GM-CSF治疗黑素瘤的I b/II期及III期临床试验(NCT01740297, NCT01368276)。

1.5 NDV

自1955年NDV首次被发现能在肿瘤细胞中复制并杀伤肿瘤细胞以来,人们一直在尝试将其用于肿瘤治疗,目前已经筛选出PV701、73-T、MTH68、NDV-HUJ等病毒株作为溶瘤病毒进入临床试验。PV701是天然NDV减毒株,其选择性溶瘤活性可能与肿瘤抗病毒IFN产生缺陷有关。79例^[25]实体瘤患者进行了静脉内注射PV701的I期临床试验,其中1例扁桃体鳞状细胞癌的患者在治疗后肿瘤完全消退,另外还有7例不同肿瘤类型的患者观察到了肿瘤缩小;但1例肾癌肺转移患者的死因可能与治疗相关,尸检发现肺组织出现了严重炎症,推测肿瘤的迅速破坏导致了肺功能受损,因此还需进行深入的研究以提高患者的耐受性。后来,由Laurie等^[26]开展的PV701 I期临床试验对方案做出优化,采用剂量递增的两步脱敏法,治疗后1例肛门癌患者出现肿瘤消退,4名患者疾病稳定超过6个月。Hotte等^[27]则采用了缓慢输注的改良方案来提高患者的耐受性,开始时缓慢输注剂量为 24×10^9 pfu/m²,之后的输注剂量提高到了 120×10^9 pfu/m²,有54%的患者在治疗后疾病无进展期超过4个月。目前,NDV弱毒株(NDV-HUJ)正在开展静脉内给药治疗多形性成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤及肉瘤的I/II期临床试验(NCT01174537)。

1.6 VV

VV与天花病毒具有类似的免疫原性。目前已通过接种牛痘疫苗而使得“天花的绝迹”,这是人类通过人工主动免疫对传染性疾病预防的最好范例。

VV疫苗安全、可靠,接种后不会引起人与人之间的传播,为VV应用于肿瘤治疗奠定了基础。Jennerex公司已研发出几种基因改造的VV病毒株,包括JX-594、JX-929及JX-963,其中JX-594已开展了多项临床试验。JX-594是由VV惠氏(Wyeth)株删除了胸苷激酶基因并插入*GM-CSF*改造而来^[28]。在对肝癌患者瘤内注射JX-594的I期临床试验中,患者接受了3或4次治疗,对10例患者进行疗效评价,按照实体瘤治疗疗效评估标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST),其中3例患者发生PR,6例患者SD,1例PD^[29]。目前有8项JX594(Pexa-Vec)的I期及II期临床试验正在进行中,涉及的肿瘤类型有肝癌(NCT01171651, NCT01387555, NCT01636284)、结直肠癌(NCT01380600, NCT01394939, NCT01469611)及难治性实体瘤(NCT00625456, NCT01169584)。今年2

月, JX-594 治疗 30 例晚期肝癌的 II 期临床试验数据已发表, 其中高剂量组中位生存期(14.1 个月)与低剂量组(6.7 个月)相比显著延长。此外, 由 Genelux 公司研制的弱毒 VV GL-ONC1(GLV-1h68)与放疗联合治疗肝癌(NCT01584284)、单独胸腔内给药治疗肺癌(NCT01766739)、静脉内或是腹腔内给药治疗晚期实体瘤或是腹膜癌(NCT00794131, NCT01443260)的相关临床试验也在开展中。

1.7 其他

近年来, 随着 OV 抗肿瘤研究领域的日益扩展、研究手段的不断提高, 已有 20 多种 OV 进入了临床研究, 目前进行中的 OV 临床试验还有天然柯萨奇病毒 A21(CavatakTM)单独瘤内注射治疗黑素瘤(NCT01227551, NCT01636882), Toca511[®](一种改造后表达胞嘧啶脱氨酶的逆转录病毒)单独或联合 5-氟胞嘧啶(5-FU)治疗星形细胞瘤、成胶质细胞瘤、少突星形细胞瘤及少枝胶质细胞瘤(NCT01156584, NCT01470794), Seneca Valley 病毒(NTX-010)单独或联合环磷酰胺治疗肺癌或神经内分泌肿瘤(NCT01017601, NCT01048892), PVSRIPO (一种改造的脊髓灰质炎病毒)单独瘤内给药治疗成胶质细胞瘤(NCT01491893), 细小病毒 H1(ParvOryx[®])静脉内或瘤内给药治疗成胶质细胞瘤(NCT01301430)及表达 IFN- β 的水疱性口炎病毒治疗肝癌(NCT01628640)。

2 挑战与对策

2.1 OV 与其他抗肿瘤治疗手段的联合应用

在过去二十多年间, OV 在肿瘤治疗中所显示的进展令人瞩目, 多项临床试验的研究结果均显示 OV 治疗耐受性好, 且抗肿瘤作用持久。重要的是, 虽然免疫抑制在一定程度上有利于病毒的感染和播散, 但 OV 也可通过促进机体特异性抗肿瘤应答来增强其抗肿瘤效应。因此, 目前很多策略是利用 OV 表达某些免疫刺激分子(如 GM-CSF 和 IFN- β)来增强抗肿瘤作用。如何将 OV 与其他抗肿瘤治疗手段有机地结合起来, 充分调动机体的抗肿瘤反应是未来 OV 研究领域的重要课题。如联合应用免疫抑制的预处理方案、细胞因子^[30]、TLR 激动剂^[31-32]或是阻断免疫负性调节通路(如 CTLA-4、PD-1、PD-L1 等分子)的抗体^[33-34]等治疗手段可能会有效地增强溶瘤病毒的疗效。近期 Rommelfanger 等^[35]报道了瘤内注射脂多糖(TLR2/TLR4 激动剂)显著加强了水疱性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)对荷瘤鼠的治疗作用, 但当病毒静脉给药

时大部分动物出现了致死性的炎性综合征, 因而制定联合治疗的方案及给药途径仍需深入研究。

2.2 细胞载体的应用

OV 的给药方式有直接瘤内注射及静脉给药两种方式。OV 直接瘤内注射通常能取得较好的疗效, 但对技术要求较高, 且因很多肿瘤呈弥散生长或是全身转移而难以进行直接注射; 而在免疫系统功能正常的宿主体内进行 OV 静脉给药治疗会面临很多障碍, 如补体的破坏、抗体的中和作用、免疫细胞介导的应答(固有及适应性应答)等都将阻碍病毒向靶组织运输及在其中的复制。为使更多的 OV 能够在静脉给药治疗时到达肿瘤, 已尝试采用了很多策略来帮助 OV 逃避免疫系统的监视。近年来, 人们逐渐开发出以细胞为运载工具的新型给药方式, 即将病毒吸附于具有肿瘤识别能力的细胞上, 利用细胞对肿瘤组织的靶向性, 帮助病毒经过复杂的血液环境至肿瘤部位。Thorne 等^[36]运用细胞因子诱导的杀伤(cytokine induced killer, CIK)细胞作为双删除 VV 运载细胞, 成功地躲避了机体的免疫监视, 将病毒准确地运载至肿瘤组织, 效果明显优于其他种类的细胞载体。Qiao 等^[37]利用自身初始 T 细胞运载 VSV 病毒来治疗黑素瘤淋巴结转移鼠, 延长了荷瘤鼠的生存期, 并显著减少了引流淋巴结中肿瘤细胞数量。在呼肠孤病毒的临床试验^[38]中发现, 即使患者体内存在有高效价的中和抗体, 仍有少量病毒可有效到达肿瘤部位, 推测病毒可通过“搭便车”到血细胞上来保护其免受中和抗体的阻断。还有研究^[39-40]报道, 将 DC 作为呼肠孤病毒及 VSV 的细胞载体, 可内化病毒来保护其不受中和抗体的作用, 病毒感染还可促进 DC 成熟及 NK 细胞、T 细胞的肿瘤杀伤效应。

目前报道的细胞载体主要有肿瘤特异性 T 淋巴细胞、射线处理的肿瘤细胞、DC、CIK 细胞和间充质干细胞等, 但仍需通过大量的研究工作来评价这些细胞载体的临床应用价值。而基础工作需深入研究的是如何加强细胞载体的肿瘤靶向性、摸索病毒负载到细胞的最适条件、提高 OV 对细胞的感染效率及确保载体细胞可以在正确的时间和部位释放病毒等内容。

2.3 恰当的疗效评价

传统的 RECIST 疗效评估标准是将肿瘤体积大小变化与评估疗效有效地结合起来, 在放疗化疗疗效的评价中广泛采用。近期提出的 Choi 标准^[41]是以肿瘤大小或密度改变来评判疗效。由于 OV 感染肿瘤的早期阶段可能没有明显的瘤体改变, 甚至会由

于肿瘤内部水肿或出血导致影像上肿瘤的增大,因而目前的肿瘤治疗评价体系不适合于OV疗效的评价,尤其是在早期治疗阶段可能会低估了部分患者的疗效。了解这一过程对于制定OV临床试验方案尤为重要,这样就不会在早期免疫应答时被认为“疾病进展”而中止治疗。因此,继续使用传统的RECIST标准已不能适应OV治疗这一新兴的肿瘤治疗方法,而像PERCIST^[42](PET response criteria in solid tumors)等新的评价体系在OV临床疗效评价中的应用价值还需要进一步讨论。

3 结 语

大部分OV抗肿瘤临床试验仍处于I/II期研究阶段,其中最值得关注的是进入III期临床试验的OncoVEX GM-CSF和Reolysin。然而在面对不能瘤内注射或肿瘤微转移灶时,仍需深入研究如何提高OV静脉给药的肿瘤靶向性及促进免疫系统的抗肿瘤效应。未来OV抗肿瘤研究将主要向两个方向发展:其一是更加深入的基础研究,以解决临床应用中所面临的困难或是OV治疗本身需解决的一些难点(如靶向性差、中和抗体的作用等);其二是开展广泛的临床试验,进一步优化试验方案,制定客观可靠的疗效评价标准。相信随着研究不断取得新的突破,OV从实验室向临床转化的障碍会逐一清除,OV可望成为主流的肿瘤治疗手段。

[参 考 文 献]

- [1] Russell SJ, Peng KW, Bell JC. Oncolytic virotherapy [J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30(7): 658-670.
- [2] Eager RM, Nemunaitis J. Clinical development directions in oncolytic viral therapy [J]. *Cancer Gene Ther*, 2011, 18(5): 305-317.
- [3] Vacchelli E, Eggermont A, Sautès-Fridman C, et al. Trial watch: Oncolytic viruses for cancer therapy [J/OL]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(6): e24612. <http://dx.doi.org/10.4161/onci.24612>.
- [4] Guse K, Hemminki A. Cancer gene therapy with oncolytic adenoviruses [J]. *J BUON*, 2009, 14(Suppl 1): S7-S15.
- [5] Koski A, Kangasniemi L, Escutenaire S, et al. Treatment of cancer patients with a serotype 5/3 chimeric oncolytic adenovirus expressing GMCSF [J]. *Mol Ther*, 2010, 18(10): 1874-1884.
- [6] Zhang SN, Choi IK, Huang JH, et al. Optimizing DC vaccination by combination with oncolytic adenovirus coexpressing IL-12 and GM-CSF [J]. *Mol Ther*, 2011, 19(8): 1558-1568.
- [7] Choi IK, Lee JS, Zhang SN, et al. Oncolytic adenovirus co-expressing IL-12 and IL-18 improves tumor-specific immunity via differentiation of T cells expressing IL-12R β 2 or IL-18R α [J]. *Gene Ther*, 2011, 18(9): 898-909.
- [8] Pesonen S, Nokisalmi P, Escutenaire S, et al. Prolonged systemic circulation of chimeric oncolytic adenovirus Ad5/3-Cox2L-D24 in patients with metastatic and refractory solid tumors [J]. *Gene Ther*, 2010, 17(7): 892-904.
- [9] Kanerva A, Nokisalmi P, Diaconu I, et al. Antiviral and antitumor T-cell immunity in patients treated with GM-CSF-coding oncolytic adenovirus [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(10): 2734-2744.
- [10] Burke JM, Lamm DL, Meng MV, et al. A first in human phase I study of CG0070, a GM-CSF expressing oncolytic adenovirus, for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer [J]. *J Urol*, 2012, 188(6): 2391-2397.
- [11] Kim M, Chung YH, Johnston RN. Reovirus and tumor oncolysis [J]. *J Microbiol*, 2007, 45(3): 187-192.
- [12] Kyula JN, Roulstone V, Karapanagiotou EM, et al. Oncolytic reovirus type 3 (Dearing) as a novel therapy in head and neck cancer [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12(12): 1669-1678.
- [13] Shmulevitz M, Lee PWK. Exploring host factors that impact reovirus replication, dissemination, and reovirus-induced cell death in cancer versus normal cells in culture [J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 797(22): 163-176.
- [14] Kelly K, Nawrocki S, Mita A, et al. Reovirus-based therapy for cancer [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2009, 9(7): 817-830.
- [15] Morris DG, Feng X, DiFrancesco LM, et al. REO-001: A phase I trial of percutaneous intralesional administration of reovirus type 3 dearing (Reolysin) in patients with advanced solid tumors [J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(3): 696-706.
- [16] Vidal L, Pandha HS, Yap TA. A phase I study of intravenous oncolytic reovirus type 3 Dearing in patients with advanced cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(21): 7127-7137.
- [17] Karapanagiotou EM, Roulstone V, Twigger K, et al. Phase I/II trial of carboplatin and paclitaxel chemotherapy in combination with intravenous oncolytic reovirus in patients with advanced malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(7): 2080-2089.
- [18] Lolkema MP, Arkenau HT, Harrington K, et al. A phase I study of the combination of intravenous reovirus type 3 Dearing and gemcitabine in patients with advanced cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(3): 581-588.
- [19] Heinzerling L, Kunzi V, Oberholzer PA, et al. Oncolytic measles virus in cutaneous T-cell lymphomas mounts antitumor immune responses in vivo and targets interferon-resistant tumor cells [J]. *Blood*, 2005, 106(7): 2287-2294.
- [20] Galanis E, Hartmann LC, Cliby WA, et al. Phase I trial of intraperitoneal administration of an oncolytic measles virus strain engineered to express carcinoembryonic antigen for recurrent ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(3): 875-882.
- [21] Nakao A, Takeda S, Shimoyama S, et al. Clinical experiment of mutant herpes simplex virus HF10 therapy for cancer [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2007, 7(2): 169-174.
- [22] Markert JM, Liechty PG, Wang W, et al. Phase I b trial of mutant herpes simplex virus G207 inoculated pre-and post-tumor resection for recurrent GBM [J]. *Mol Ther*, 2008, 17(1): 199-207.
- [23] Senzer NN, Kaufman HL, Amatruda T, et al. Phase II clinical

trial of a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-encoding, second-generation oncolytic herpesvirus in patients with unresectable metastatic melanoma [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(34): 5763-5771.

[24] Kaufman HL, Kim DW, DeRaffele G, et al. Local and distant immunity induced by intralesional vaccination with an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF in patients with stage III c and IV melanoma [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(3): 718-730.

[25] Pecora AL, Rizvi N, Cohen GI, et al. Phase I trial of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, in patients with advanced solid cancers [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(9): 2251-2266.

[26] Laurie SA, Bell JC, Atkins HL, et al. A phase I clinical study of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, using two-step desensitization [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(8): 2555-2562.

[27] Hotte SJ, Lorence RM, Hirte HW, et al. An optimized clinical regimen for the oncolytic virus PV701 [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(3): 977-985.

[28] Merrick AE, Ilett EJ, Melcher AA. JX-594, a targeted oncolytic poxvirus for the treatment of cancer [J]. Curr Opin Investig Drugs, 2009, 10(12): 1372-1382.

[29] Heo J, Reid T, Ruo L, et al. Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer [J]. Nat Med, 2013, 19(3): 329-336.

[30] Egilmez NK, Harden JL, Rowswell-Turner RB. Chemioimmunotherapy as long-term maintenance therapy for cancer [J]. Oncoimmunology, 2012, 1(4): 563-565.

[31] Galluzzi L, Vacchelli E, Eggermont A, et al. Trial watch: Experimental Toll-like receptor agonists for cancer therapy [J]. Oncoimmunology, 2012, 1(5): 699-716.

[32] Vacchelli E, Galluzzi L, Eggermont A, et al. Trial watch: FDA-approved Toll-like receptor agonists for cancer therapy [J]. Oncoimmunology, 2012, 1(6): 894-907.

[33] Galluzzi L, Vacchelli E, Fridman WH, et al. Trial watch: Monoclonal antibodies in cancer therapy [J]. Oncoimmunology, 2012, 1(1): 28-37.

[34] Vacchelli E, Eggermont A, Galon J, et al. Trial watch: Monoclonal antibodies in cancer therapy [J]. Oncoimmunology, 2013, 2(1): e22789.

[35] Rommelfanger DM, Grau MC, Diaz RM, et al. The efficacy versus toxicity profile of combination virotherapy and TLR immunotherapy highlights the danger of administering TLR agonists to oncolytic virus-treated mice [J]. Mol Ther, 2013, 21(2):348-357.

[36] Thorne SH, Negrin RS, Contag CH. Synergistic antitumor effects of immune cell-viral biotherapy [J]. Science, 2006, 311(5768): 1780-1784.

[37] Qiao J, Kottke T, Willmon C, et al. Purging metastases in lymphoid organs using a combination of antigen-nonspecific adoptive T cell therapy, oncolytic virotherapy and immunotherapy [J]. Nat Med, 2007, 14(1): 37-44.

[38] Adair RA, Roulstone V, Scott KJ, et al. Cell carriage, delivery, and selective replication of an oncolytic virus in tumor in patients [J]. Sci Trans Med, 2012, 4(138): 138ra77.

[39] Ilett EJ, Búrcena M, Errington-Mais F, et al. Internalization of oncolytic reovirus by human dendritic cell carriers protects the virus from neutralization [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(9): 2767-2776.

[40] Prestwich RJ, Errington F, Steele LP, et al. Reciprocal human dendritic cell-natural killer cell interactions induce antitumor activity following tumor cell infection by oncolytic reovirus [J]. J Immunol, 2009, 183(7): 4312-4321.

[41] Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: Proposal of new computed tomography response criteria [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(13): 1753-1759.

[42] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors [J]. J Nucl Med, 2009, 50(Suppl 1): S122-S150.

[收稿日期] 2014 -01 -10 [修回日期] 2014 -02 -28
[本文编辑] 黄静怡

• 读者 • 作者 • 编者 •

文稿中统计学符号规范化书写的要求

本刊严格遵守国家标准 GB 3358 -93《统计学术语》的有关规定。为此,请作者书写统计学符号时注意以下要求:(1)样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} ,不用大写 X ,也不用 Mean 或 M ;(2)标准差用英文小写 s ,不用 SD;(3)标准误用英文小写 s_x ,不用 SE;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用希文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希文小写 ν ;(9)样本数用英文小写 n ;(10)概率用英文大写 P ;(11)以上符号 \bar{x} 、 s 、 s_x 、 t 、 F 、 χ^2 、 r 、 ν 、 n 、 P 均为斜体。请作者注意遵照执行。

(本刊编辑部)