

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.04.015

· 综述 ·

溶瘤病毒 T-Vec 应用于肿瘤治疗的临床研究进展

Progress in clinical research of oncolytic virus T-Vec for tumor therapy

姚星妹 综述; 潘莉莉, 吴婷 审阅(厦门大学 公共卫生学院 分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室 国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心, 福建 厦门 361102)

[摘要] T-Vec(talimogene laherparepvec)是由 I 型单纯疱疹病毒(HSV-1)改造而来的一种溶瘤病毒,能够选择性地恶性肿瘤细胞中复制而不伤及其他正常细胞。T-Vec 在治疗晚期黑色素瘤患者的 III 期临床试验中显示出良好的安全性和肿瘤治疗效果,已于 2015 年经美国 FDA 批准用于治疗晚期黑色素瘤。为了提高 T-Vec 的疗效,扩大其应用范围,T-Vec 联合其他抗肿瘤疗法以及应用于其他肿瘤的临床试验仍在陆续开展。近期,T-Vec 联合免疫检查点抑制剂在治疗晚期黑色素瘤的临床试验中取得新进展,临床数据显示 T-Vec 联合疗法具有更强的抗肿瘤活性。此外,T-Vec 在治疗头颈癌、胰腺癌、肝癌等肿瘤的临床研究中也取得了一定进展。本文对近年来 T-Vec 治疗肿瘤的临床试验的相关研究进展做一综述。

[关键词] 溶瘤病毒; T-Vec; 黑色素瘤; 临床试验; 疗效

[中图分类号] R730.5; R739.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)04-0468-06

溶瘤病毒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^[1-2]。早在 100 多年前,人们就观察到肿瘤患者在感染了病毒后肿瘤消退的现象^[3]。随着基因工程技术的发展,病毒用于肿瘤治疗的研究飞速发展,溶瘤病毒载体范围越来越大。至今用于溶瘤治疗的病毒多达数十种,包括单纯疱疹病毒、腺病毒、呼肠孤病毒、柯萨奇病毒、麻疹病毒等^[4],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 170 余项,取得了令人鼓舞的成果。其中最受关注的是溶瘤病毒 T-Vec(talimogene laherparepvec),其治疗黑色素瘤的安全性和有效性已经临床试验证实,在美国、欧洲和澳大利亚获批上市,成为第 1 个上市的溶瘤 HSV 病毒。本文主要对 T-Vec 应用于肿瘤治疗的临床研究进展进行综述。

1 T-Vec 的构建及溶瘤机制

HSV 病毒是基因工程中常用的病毒,分为 I 型和 II 型,其中 I 型 HSV(HSV-1)作为溶瘤病毒载体具有以下优势:(1)宿主广泛,能够感染多种肿瘤细胞;(2)感染效率高、溶瘤活性强,能够以相对低的感染复数杀伤肿瘤细胞;(3)能高效激活免疫细胞杀伤肿瘤细胞;(4)基因组大(152 kb),可置换或插入至少 30 kb 的外源基因;(5)复制周期短;(6)病毒 DNA 保持游离状态不会整合入细胞的基因组。此外多种抗病毒药物能有效控制 HSV-1 病毒的过度复制和感染,因此安全性高^[5-6]。

T-Vec 是美国 AMGEN 公司的产品,由对肿瘤细胞杀伤力较强的 HSV-1 的 JS1 病毒株改造而来,它删除了 HSV-1 的 $\gamma 34.5$ 和 $\alpha 47$ 基因,并在 $\gamma 34.5$ 位点插入了人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)^[7]。在正常的真核细胞,病毒复制依赖于增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)- $\gamma 34.5$ 复合物,而肿瘤细胞高表达 DNA 复制修复蛋白和 PCNA,因此通过删除 $\gamma 34.5$ 基因,T-Vec 可选择性地在肿瘤细胞内复制,使肿瘤细胞裂解、死亡,新释放的子代病毒又继续感染周围的肿瘤细胞,进行反复杀伤^[8-9]。 $\alpha 47$ 基因通过抑制抗原提呈相关蛋白,从而阻止抗原提呈作用^[10]。T-Vec 剔除 $\alpha 47$ 基因后促进了病毒抗原提呈作用,可刺激机体产生特异性抗肿瘤免疫来进一步增强肿瘤的治疗效果。另外,T-Vec 整合了人 GM-CSF 编码序列,GM-CSF 局部释放将 DC 和巨噬细胞募集到肿瘤中并促进其成熟,进一步将肿瘤抗原提呈给特异性 CD8⁺T

[基金项目] 分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室资助项目(No.2016ZY005);厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心自主项目(No. XDHT2016494A)。Project supported by the Scientific Research Foundation of State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics (No. XDHT2016ZY005), and the National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases (No.XDHT2016494A)

[作者简介] 姚星妹(1993-),女,博士生,主要从事疫苗/药物临床试验的研究,E-mail:y_xingmei0307@163.com

[通信作者] 吴婷(WU Ting, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事疫苗/药物临床试验及传染病流行病学的研究,E-mail:wuting@xmu.edu.cn

细胞,形成潜在有效的抗肿瘤免疫^[11-13]。

2 T-Vec 治疗黑色素瘤的临床研究

2.1 T-Vec 单药治疗

2006年, HU等^[14]对30例转移性肿瘤(乳腺癌、头颈癌、胃癌、肠癌和黑色素瘤)患者进行的I期临床试验,将患者分成单剂量组(13例)和多剂量组(17例)瘤内注射T-Vec。单剂量组分成 1×10^6 、 10^7 、 10^8 pfu/ml 3个剂量组,多剂量组则根据患者HSV血清学基线情况分成HSV抗体阳性(2组: 1×10^8 、 10^8 、 10^8 pfu/ml 和 1×10^6 、 10^8 、 10^8 pfu/ml)和HSV抗体阴性组(1×10^6 、 10^7 、 10^7 pfu/ml 和 1×10^6 、 10^8 、 10^8 pfu/ml),注射量依据肿瘤直径(≤ 1.5 cm的1 ml; 1.5~2.5 cm的2 ml; > 2.5 cm的4 ml)确定。结果显示,患者最常见的不良反应是局部炎症、红斑和发热等流感样症状,但大多数为1~2级轻微不良反应,无剂量限制性毒性反应发生。基线HSV抗体阴性患者在接受了 1×10^7 pfu/ml 的治疗后出现了局部红斑扩大和炎症反应持续时间延长现象,因此认为 1×10^7 pfu/ml是HSV血清阴性患者血清转化为阳性前的最大耐受剂量。此外,研究者对注射后1、4、8、24、48 h注射部位进行刮拭,对取下的标本测定结果表明皮肤表面均无病毒存在,提示T-Vec耐受性较好。对2例单剂量组和8例多剂量组的患者进行血液和尿液检查,均未检测出HSV DNA,表明HSV未感染未注射区。研究者还观察到HSV血清阴性患者在首针注射后3~4周抗体阳转且抗体水平和基线HSV抗体阳性的患者相当,但迄今为止尚未发现抗体滴度和治疗效果或者不良反应的相关性。在19例接受活检的患者中,14例患者出现肿瘤组织坏死的现象,且在坏死区检测到HSV,而正常组织没有坏死,也未检测到HSV。

为了进一步评估T-Vec的有效性, SENZER等^[15]开展的II期临床试验纳入了50例IIIc期、IV期不可手术切除的黑色素瘤患者,初始剂量为 1×10^6 pfu/ml, 3周后改为 1×10^8 pfu/ml, 1次/2周,最多注射24针,注射大小依据肿瘤剂量确定。约85%患者发生与T-Vec治疗相关的不良反应,但大部分为1~2级轻微的流感样症状(如发热、寒颤、乏力、头痛等)。试验期间共发生21例严重不良事件,经判断均与T-Vec治疗不相关。研究者采用实体瘤应答评价标准(RECIST)中客观缓解率(ORR)作为有效性的主要评价指标。结果显示,ORR为26%(13/50),其中16%(8/50)患者完全缓解(CR;肿瘤完全消失),10%(5/50)患者部分缓解(PR;肿瘤总体积缩小)。值得注意的是,不仅仅是在注射部位的病灶发生变化,在未注射的皮肤和

软组织甚至是内脏部位的病灶都观察到肿瘤消退。受试者1年生存率为58%,2年生存率达到52%,其中IV期受试者1年生存率为40%。而在一项Meta分析中,采用IL-2治疗的IV期黑色素瘤患者的1年生存率仅为25.5%^[16]。此外,在肿瘤消退的活检组织中检测到特异性T细胞在注射区和非注射区均升高^[17],进一步验证了T-Vec的抗肿瘤免疫效应。

III期临床试验中,共纳入436例IIIb-IV期不可手术切除的黑色素瘤患者,按照2:1比例随机分配到T-Vec治疗组和GM-CSF对照组,治疗组的给药方案与II期临床试验相同,对照组则每隔14 d皮下注射 $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 的GM-CSF。主要有效性终点指标是持久反应率(durable response rate, DRR:在治疗后12个月内存在客观缓解且缓解时间持续6个月以上的患者比例)。安全性分析显示,T-Vec治疗具有良好的安全性,与前期研究类似,常见的不良反应有1~2级的疲劳(50% vs 36%)、寒颤(49% vs 9%)和发热(43% vs 9%)等流感样症状,3级以上不良反应发生率 $> 2\%$ 的症状仅有蜂窝性组织炎,其在T-Vec治疗组的发生率为2.1%;T-Vec治疗组发生的10例致死性事件均被认为是疾病进展导致的,与治疗无关。与对照组相比,T-Vec治疗组的疗效显著提高(DRR:16.3% vs 2.1%, $P < 0.01$; ORR:26.4% vs 5.7%, $P < 0.01$; 中位OS:23.3 vs 18.9个月, $P < 0.05$)。在T-Vec治疗组中还观察到有15%内脏转移肿瘤体积缩小 $\geq 50\%$,再次证实了T-Vec的全身抗肿瘤效应^[17-18]。

T-Vec的各期临床试验均证明其良好的可耐受性,且具有抗肿瘤效应。2015年10月,T-Vec获得美国FDA批准,同年12月取得欧盟许可,用于首次术后复发的恶性黑色素瘤患者不可切除病灶的局部治疗,成为首个获得FDA批准的溶瘤病毒类治疗药物^[19]。但由于:(1)T-Vec单药治疗仅限于不可切除病灶的局部治疗,黑色素瘤患者中进展到不可切除但又不需要系统治疗的状态并不常见,仅有不到10%的黑色素瘤患者适合T-Vec治疗;(2)T-Vec存在免疫介导的作用机制,需要相对完整的固有和适应性免疫系统,而癌症患者的免疫系统经常受到损害,单一治疗策略对病灶特别是对体积大和/或转移的肿瘤的清除不完全,还需额外的治疗来增强其抗肿瘤作用;(3)肿瘤不是大量孤立增殖的癌细胞,而是彼此之间相互参与异质性作用的、由多个不同类型细胞构成的复合组织。研究^[20]认为,即使同一处肿瘤的不同区域也具有多种遗传模式,而且癌细胞还会不断改变其遗传组成,肿瘤的异质性

是引发通过单一起作用的药物产生抗药性和疗法失败的主要原因,而多靶点、不同抗癌机制的药物联用有望改善这一问题。因此,开发联合治疗策略来增强抗肿瘤效果成为了研究热点,其中T-Vec联合免疫检查点抑制剂CTLA-4抗体伊匹单抗(ipilimumab)和PD-1抗体派姆单抗(pembrolizumab)治疗黑色素瘤已获得临床数据。

2.2 联合疗法

2.2.1 T-Vec + 伊匹单抗

细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)是在活化T细胞表面上表达的一种穿膜受体,与B7分子结合后抑制T细胞增殖和细胞毒性反应,从而抑制抗肿瘤免疫反应^[21]。伊匹单抗是人源化单克隆抗体,通过阻断CTLA-4与B7的结合来解除免疫抑制,从而引起机体对肿瘤相关抗原产生快速的免疫应答。伊匹单抗已被用于治疗黑色素瘤^[22]。

T-Vec联合伊匹单抗治疗IIIB-IVM1c期黑色素瘤的Ib期临床试验中,共招募了19例患者,患者入组后第1周在瘤内注射 1×10^6 pfu/ml的T-Vec,3周后注射第2针,剂量升至 1×10^8 pfu/ml,随后每2周注射1次,在第6周时每3周静脉注射3 mg/kg的伊匹单抗,最多注射4针次,而T-Vec则用至病情完全缓解,或疾病恶化,或出现药物不耐受。若T-Vec与伊匹单抗在同一天用药,则先注射T-Vec。结果表明,T-Vec + 伊匹单抗联合应用耐受性良好,未出现剂量限制性毒性反应,不良反应与伊匹单抗单独用药引起的不良反应相似,未出现新的安全警示。疗效方面,ORR为50%,DRR为44%,其中CR为22%,PR为28%^[23],显著高于T-Vec单药治疗(ORR为26%)、伊匹单抗单药治疗(ORR为10.9%)^[24]以及伊匹单抗与达卡巴嗪联合治疗(ORR为15.2%)^[25]。

T-Vec + 伊匹单抗治疗晚期不可切除黑色素瘤的随机开放II期临床试验^[26]中,198例患者入组并按照1:1比例随机分配至T-Vec + 伊匹单抗联合治疗组(98例)和伊匹单抗单药治疗组(100例)。结果显示,T-Vec + 伊匹单抗联合治疗组的疗效显著高于伊匹单抗单药治疗组(ORR:39% vs 18%, $P < 0.01$),而且在肿瘤内脏部位转移患者中,T-Vec + 伊匹单抗联合治疗组有52%患者转移性内脏部位肿瘤负荷降低,而伊匹单抗单药治疗组仅23%。这表明在CTLA-4阻断的情况下,T-Vec能大大地增强全身抗肿瘤效应。安全性方面,虽然联合治疗组的3/4级不良反应比单药治疗组高(45% vs 35%),但主要是流感样症状,无非预期或与治疗相关的致死性事件发生。

2.2.2 T-Vec + 派姆单抗

程序性死亡受体1(PD-

1),是一种重要的免疫抑制分子,在活化的T淋巴细胞中表达,阻碍CD8⁺T细胞识别和破坏肿瘤细胞^[21,27]。派姆单抗是有效的抗PD-1的人源化单克隆抗体,具有强有力的抗肿瘤活性和可控的毒性反应。2014年,美国FDA批准其用于不可切除和转移性黑色素瘤的治疗^[28]。

T-Vec联合PD-1抗体派姆单抗治疗黑色素瘤Ib期临床试验共纳入21例患者,给药方案与T-Vec + 伊匹单抗联合疗法相似。患者入组的第1周即瘤内注射 1×10^6 pfu/ml的T-Vec,3周后注射剂量升至 1×10^8 pfu/ml,随后每2周注射1次,从第6周开始每3周静脉注射200 mg派姆单抗。结果表明,T-Vec + 伊匹单抗联合用药具有良好的安全性,主要的不良反应为乏力、寒颤、发热,相比较于任何一种单药治疗,该联合疗法未发生新的毒性反应。两者联用可以有效改善肿瘤微环境,增加肿瘤中T细胞的浸润,增加肿瘤PD-L1和IFN- γ 的表达,从而显著增强对PD-1抑制剂的应答效率。联合治疗的总缓解率ORR达到62%^[29],这远远高于派姆单抗(37%)^[30]或T-Vec单独治疗(26%)黑色素瘤。其中CR为33.3%,这意味着1/3患者检测不到肿瘤的存在。为进一步评估该联合疗法治疗转移性黑色素瘤患者的有效性,该联合疗法的III期临床试验拟招募660例患者,按1:1比例将其随机分配至T-Vec + 派姆单抗组和T-Vec + 安慰剂组,目前该项目(NCT02263508)正在招募中。这些数据表明,与伊匹单抗或派姆单抗单药治疗相比,T-Vec联合治疗具有更强的抗肿瘤活性和相似的不良副反应率,T-Vec与免疫检查点抑制剂联合使用,在晚期黑色素瘤的治疗中,将具有显著的临床意义。

2.2.3 T-Vec + 手术

手术是黑色素瘤的一种主要治疗手段,但容易复发。为评估T-Vec是否能提高黑色素瘤局部控制率,降低转移率,开展了T-Vec与手术联合治疗黑色素瘤的II期临床试验(NCT02211131)^[31],该试验共纳入150例IIIB/C期、IVM1a期的黑色素瘤患者,按照1:1随机分配至T-Vec + 手术联合治疗组、手术治疗组;T-Vec + 手术联合治疗组患者先在第1天注射 1×10^6 pfu/ml,3周后注射第2针,剂量升至 1×10^8 pfu/ml,之后按此剂量每隔2周注射1次,共注射6针次,随后进行手术切除,而手术治疗组则立即进行手术切除。该研究的主要有效性终点是无复发生存率,目前正在进行中。

3 T-Vec治疗其他肿瘤的临床研究

除了在黑色素瘤治疗的应用外,研究者也在积

极探索 T-Vec 应用于其他肿瘤治疗的可能性,其在头颈癌、胰腺癌等肿瘤治疗的研究也取得了一定进展。

T-Vec 联合放化疗治疗头颈部鳞状细胞癌的 I / II 期临床试验^[32]中,共招募 17 例未治疗的 III / IV 期头颈部鳞状细胞癌患者,患者在第 1、22、43 天接受常规放疗,剂量 2.0 Gy/次,35 次(每周一至周五,连续 7 周),共 70 Gy,并服用标准剂量的(100 mg/m²)顺铂 100 mg/m²,在第 1、22、43、64 天瘤内注射相应剂量(分为 3 组:1×10⁶、10⁶、10⁶ pfu/ml;1×10⁶、10⁷、10⁷ pfu/ml;1×10⁶、10⁸、10⁸ pfu/ml)T-Vec,6~10 周后进行颈部廓清术。结果显示,所有患者均有不良反应发生,大部分(86%)是 1~2 级,且仅有发热和乏力这 2 种症状被认为与 T-Vec 治疗相关,每个患者均至少有 1 次 3~4 级不良反应,但均与 T-Vec 治疗无关。所有患者均完成放化疗疗程,无剂量限制性毒性事件发生,表明 T-Vec 联合放化疗治疗头颈部鳞状细胞癌安全可耐受。疗效方面,根据 RECIST,ORR 为 82.3%,其中 CR 为 23.5%,PR 为 58.8%。根据病理学结果,CR 为 93.3%。在平均 29 个月随访期内,生存率为 82.4%,无复发率为 76.5%。该临床研究结果首次证明了 T-Vec 能与肿瘤标准疗法联合治疗,随后 AMGEN 公司也开展了 T-Vec 联合放化疗治疗头颈部鳞状细胞癌的 III 期临床试验(NCT01161498),但由于要修订方案而终止了。

2016 年,AMGEN 又启动了 T-Vec 联合派姆单抗治疗复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌的 I b / III 期临床试验,以剂量限制性毒性反应为主要终点,患者入组第 1 天在瘤内注射 1×10⁶ pfu/ml (≤8 ml)T-Vec,3 周后注射第 2 针,剂量升至 1×10⁸ pfu/ml (≤8 ml),随后每 3 周注射 1 次,同样每隔 3 周静脉注射 200 mg 的派姆单抗。2017 年 9 月,HARRINGTON 等^[33]发表了该项研究 I b 期的安全性结果,对 16 例患者进行评估,其中 1 例患者注射 2 针次后出现了剂量限制性毒性反应:动脉出血;38% 患者出现了 3~4 级不良反应;此外,分别有 31.3%、12.5% 患者发生了可能与 T-Vec 和派姆单抗治疗相关的严重不良事件,但没有患者因此中断治疗。研究者认为该联合治疗方案安全,可继续进行有效性部分研究,但也修改了方案,排除了接受过多次放疗以及具有动脉出血风险的患者。

CHANG 等^[34]首次报道了 T-Vec 治疗胰腺癌的 I 期临床研究结果,这项临床研究共招募 17 例胰腺癌患者,采用剂量递增设计,分为 3 组:C1:1×10⁴、10⁵、10⁵ pfu/ml;C2:1×10⁵、10⁶、10⁶ pfu/ml;C3:1×10⁶、10⁷、10⁷ pfu/ml;分别在入组后第 6、12、18

周利用超声引导进行瘤内注射。研究结果显示,C3 组 2/4 患者肿瘤体积缩小 >30%,C1 和 C3 组共有 3 个患者非注射部位肿瘤(直径 ≥1)体积缩小,1 个患者肝肿瘤消失。常见的不良反应为腹水、贫血、腹痛等。发生 2 例 5 级不良反应但经判断均与 T-Vec 治疗无关。虽然数据显示超声引导下瘤内注射 T-Vec 治疗晚期胰腺癌安全可耐受,也有抗肿瘤活性,但因胰腺癌疾病进展迅速,59% 患者未完成全程治疗。在未来的研究中应选择疾病严重程度较轻的患者,以便能够在疾病进展之前完成多针次的治疗。

T-Vec 治疗肝癌 I 期临床研究纳入对象包括转移性肝癌(A 组)和原发性肝癌患者(B 组),每组又分为 3 个剂量组:初始剂量为 1×10⁶ pfu/ml,随后剂量分别增至 1×10⁷ pfu/ml(C1)、1×10⁸ pfu/ml(C2, ≤4 ml)、1×10⁸ pfu/ml(C3, ≤8 ml),每隔 3 周注射 1 次。HECHT 等^[35]对 A 组的 C1、C2 的 12 例患者进行了安全性评估,认为肝内多针次注射 T-Vec 治疗转移性肝癌安全可耐受,最高耐受剂量为 1×10⁸ pfu/ml。现其与 PD-1 抑制剂联合治疗的研究正在进行中(NCT02509507)。此外,T-Vec 治疗软组织肉瘤、乳腺癌等临床试验(表 1)正在进行中。

4 结 语

T-Vec 是 FDA 批准的首个溶瘤病毒疗法,适用于首次手术后复发的黑色素瘤患者局部治疗,其治疗头颈部癌、胰腺癌也显示出较好的安全性和抗肿瘤活性。但 T-Vec 应用于肿瘤治疗仍面临诸多挑战:(1)给药途径限制了应用,因静脉注射病毒会诱导机体产生中和抗体,从而迅速将病毒清除,导致治疗效果降低。T-Vec 采用瘤内注射的方式给药避免了这个问题,但是瘤内注射使其只能应用在离体表近的、便于手术的肿瘤类型中,对很多非浅表的实体瘤及转移瘤的治疗存在给药困难和治疗不彻底的问题,若能证实通过静脉给药仍具有较好的肿瘤治疗效果,将极大地提高其临床应用价值;(2)临床试验中,肿瘤并没有全部消失,如何促使 T-Vec 在肿瘤内扩散而提高溶瘤效率还需进一步探讨。T-Vec 联合免疫检查点抑制剂临床研究结果表明,联合治疗可显著提高其对肿瘤的杀伤作用,T-Vec 联合其他疗法的应用也在积极探索中,但联合治疗的作用机制尚不完全清晰,还需开展广泛的临床试验来探索联合治疗方式,确定最佳剂量、用药时间及联合应用方案,以最大限度地提高耐受性和疗效。

表1 正在进行的T-Vec临床试验

试验编号	适应证	临床阶段(期)	给药途径	联合疗法	状态
NCT03064763	黑色素瘤	I	瘤内注射	无	招募中
NCT02366195	黑色素瘤	II	瘤内注射	无	招募完成
NCT01740297	黑色素瘤	I b/II	瘤内注射	伊匹单抗	招募完成
NCT02211131	黑色素瘤	II	瘤内注射	手术	招募完成
NCT02965716	黑色素瘤	II	瘤内注射	派姆单抗	招募中
NCT02263508	黑色素瘤	I b/III	瘤内注射	派姆单抗	招募完成
NCT03555032	黑色素瘤,肉瘤	I / II	瘤内注射	美法仑、TNF- α	招募中
NCT03088176	BRAF突变黑色素瘤	I b	瘤内注射	达帕菲尼、曲美替尼	招募中
NCT02819843	黑色素瘤, Merkel细胞癌, 实体瘤	II	瘤内注射	放疗	招募中
NCT03458117	非黑色素皮肤癌	I	瘤内注射	无	招募中
NCT02978625	淋巴瘤, 非黑色素皮肤癌	II	瘤内注射	纳武单抗	招募中
NCT02779855	三阴性乳腺癌	I / II	瘤内注射	多西他赛	招募中
NCT02658812	乳腺癌	II	瘤内注射	无	招募完成
NCT03554044	HER2阴性乳腺癌	I	瘤内注射	多西他赛、内分泌药	尚未招募
NCT02453191	软组织肉瘤	I b/II	瘤内注射	放疗	招募中
NCT03069378	转移性和/或局部晚期肉瘤	II	瘤内注射	派姆单抗	招募中
NCT03256344	三阴性乳腺癌和结直肠癌肝转移	I	瘤内注射	阿特朱单抗	招募中
NCT02509507	肝癌	I b/II	瘤内注射	派姆单抗	招募中
NCT03086642	胰腺癌	I	瘤内注射	无	招募中
NCT03300544	直肠癌	I	瘤内注射	放疗、化疗	招募中
NCT02626000	头颈部鳞状细胞癌	I b/III	瘤内注射	派姆单抗	招募完成
NCT02756845	非神经系统肿瘤	I	瘤内注射	无	招募中
NCT03597009	恶性胸腔积液	I b/II	胸膜内注射	纳武单抗	尚未招募
NCT02173171	至少注射过1针次T-Vec的肿瘤	观察性研究	-	-	招募中
NCT02910557	T-Vec治疗的黑色素瘤	观察性研究	-	-	招募中

资料来源于 <https://clinicaltrials.gov>, 截止日期为2018年8月30日

[参考文献]

- [1] RUSSELL S J, PENG K W, BELL J C. Oncolytic virotherapy[J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30(7): 658-670. DOI:10.1038/nbt.2287.
- [2] FORBES N E, KRISHNAN R, DIALLO J S. Pharmacological modulation of anti-tumor immunity induced by oncolytic viruses[J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 191. DOI:10.3389/fonc.2014.00191.
- [3] LARSON C, ORONSKY B, SCICINSKI J, et al. Going viral: a review of replication-selective oncolytic adenoviruses[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(24): 19976-19989. DOI:10.18632/oncotarget.5116.
- [4] 何志旭, 赵星. 溶瘤病毒抗肿瘤临床试验的回顾与展望[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2014, 21(2): 119-124. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2014.02.001.
- [5] 王飞飞, 张文, 刘滨磊, 等. 溶瘤单纯疱疹病毒靶向治疗恶性肿瘤研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(8): 617-621. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.08.A008.
- [6] 郝蒙茹, 黄承浩, 夏宁邵. HSV-1 溶瘤病毒在肿瘤治疗研究中的新进展[J]. *病毒学报*, 2016, 32(4): 516-522. DOI:10.13242/j.cnki.bingduxuebao.002995.
- [7] PO L J, KROEMER G, GALLUZZI L. First oncolytic virus approved for melanoma immunotherapy[J / OL]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(1): e1115641[2018-10-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4760283/>. DOI: 10.1080 / 2162402X. 2015. 1115641.
- [8] FRIEDMAN G K, HAAS M C, KELLY V M, et al. Hypoxia moderates gamma(1)34.5-deleted herpes simplex virus oncolytic activity in human glioma xenograft primary cultures[J]. *Transl Oncol*, 2012, 5(3): 200-207. DOI: 10.1593/tlo.12115.
- [9] MATTILA R K, HARILA K, KANGAS S M, et al. An investigation of herpes simplex virus type 1 latency in a novel mouse dorsal root ganglion model suggests a role for ICP34.5 in reactivation[J]. *J Gen Virol*, 2015, 96(8): 2304-2313. DOI:10.1099/vir.0.000138.
- [10] RAAFAT N, SADOWSKI-CRON C, MENGUS C, et al. Preventing vaccinia virus class-I epitopes presentation by HSV-ICP47 enhances the immunogenicity of a TAP-independent cancer vaccine epitope [J/OL]. *Int J Cancer*, 2012, 131(5): E659-E669[2018-10-16]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ijc.27362>. DOI: 10.1002/ijc.27362.
- [11] BHATTACHARYA P, THIRUPATHI M, ELSHABRAWY H A, et al. GM-CSF: an immune modulatory cytokine that can suppress autoimmunity[J]. *Cytokine*, 2015, 75(2): 261-271. DOI:10.1016/j.cyt.2015.05.030.
- [12] 柯雪, 董武, 白枫, 等. 溶瘤病毒 OncoVex-(GM-CSF) 在恶性肿瘤中的应用及研究进展[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(8): 960-963.

- DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2014.08.031.
- [13] TODA M, MARTUZA R L, RABKIN S D. Tumor growth inhibition by intratumoral inoculation of defective herpes simplex virus vectors expressing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor[J]. *Mol Ther*, 2000, 2(4): 324-329. DOI:10.1006/mthe.2000.0130.
- [14] HU J C, COFFIN R S, DAVIS C J, et al. A phase I study of OncoV-EXGM-CSF, a second-generation oncolytic herpes simplex virus expressing granulocyte macrophage colony-stimulating factor[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(22): 6737-6747. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-0759.
- [15] SENZER N N, KAUFMAN H L, 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. DOI:10.1200/JCO.2009.24.3675.
- [16] KORN E L, LIU P Y, LEE S J, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(4): 527-534. DOI:10.1200/JCO.2007.12.7837.
- [17] KAUFMAN H L, KIM D W, DERAFFELE G, et al. Local and distant immunity induced by intralesional vaccination with an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF in patients with stage IIIc and IV melanoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(3): 718-730. DOI:10.1245/s10434-009-0809-6.
- [18] HARRINGTON K J, PUZANOV I, HECHT J R, et al. Clinical development of talimogene laherparepvec (T-VEC): a modified herpes simplex virus type-1-derived oncolytic immunotherapy[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2015, 15(12): 1389-1403. DOI:10.1586/14737140.2015.1115725.
- [19] GREIG S L. Talimogene laherparepvec: first global approval[J]. *Drugs*, 2016, 76(1): 147-154. DOI:10.1007/s40265-015-0522-7.
- [20] HAO J J, LIN D C, DINH H Q, et al. Spatial intratumoral heterogeneity and temporal clonal evolution in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(12): 1500-1507. DOI: 10.1038/ng.3683.
- [21] SRIVASTAVA N, MCDERMOTT D. Update on benefit of immunotherapy and targeted therapy in melanoma: the changing landscape [J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2014, 6: 279-289[2018-10-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073973/>. DOI:10.2147/CMAR.S64979.
- [22] 张晓, 李幸, 汪治宇. 溶瘤病毒联合免疫检查点抑制剂在恶性黑色素瘤中的应用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(2): 241-245. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.02.017.
- [23] PUZANOV I, MILHEM M M, MINOR D, et al. Talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab in previously untreated, unresectable stage III B-IV melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(22): 2619-2626. DOI:10.1200/JCO.2016.67.1529.
- [24] HODI F S, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723. DOI:10.1056/NEJMoa1003466.
- [25] ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2517-2526. DOI: 10.1056 / NEJ-Moa1104621.
- [26] CHESNEY J, PUZANOV I, COLLICCHIO F, et al. Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 36(17): 1658-1667. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7379.
- [27] TSAI K K, DAUD A I. The role of anti-PD-1/PD-L1 agents in melanoma: progress to date[J]. *Drugs*, 2015, 75(6): 563-575. DOI: 10.1007/s40265-015-0376-z.
- [28] ARIS M, BARRIO M M. Combining immunotherapy with onco-gene-targeted therapy: a new road for melanoma treatment[J/OL]. *Front Immunol*, 2015, 6: 46[2018-10-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4321613/>. DOI:10.3389/fimmu.2015.00046.
- [29] RIBAS A, DUMMER R, PUZANOV I, et al. Onco-lytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1109-1119. DOI:10.1016/j.cell.2017.08.027.
- [30] SCHACHTER J, RIBAS A, LONG G V, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006) [J]. *Lancet*, 2017, 390(10105): 1853-1862. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X.
- [31] ANDTBACKA R H I, CHASTAIN M, LI A, et al. Phase 2, multicenter, randomized, open-label trial assessing efficacy and safety of talimogene laherparepvec (T-VEC) neoadjuvant treatment (tx) plus surgery vs surgery for resectable stage IIIB/C and IVM1a melanoma (MEL)[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15)[2018-10-16]. <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15-suppl.tps9094>.
- [32] HARRINGTON K J, HINGORANI M, TANAY M A, et al. Phase I/II study of oncolytic HSVGM-CSF in combination with radiotherapy and cisplatin in untreated stage III/IV squamous cell cancer of the head and neck[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(15): 4005-4015. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-0196.
- [33] HARRINGTON K, KONG A, MACH N, et al. Early safety from phase 1b/3, multicenter, open-label, randomized trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) plus pembrolizumab (pembro) for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN): MASTERKEY-232[J/OL]. *Ann Oncol*, 2017, 28[2018-10-16]. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx374.061>. DOI:10.1093/annonc/mdx374.061.
- [34] CHANG K J, SENZER N N, BINMOELLER K, et al. Phase I dose-escalation study of talimogene laherparepvec (T-VEC) for advanced pancreatic cancer (ca)[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2012, 30S(15)[2018-10-16]. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.e14546. DOI:10.1200/jco.2012.30.15_suppl.e14546.
- [35] HECHT J R, PLESS M, CUBILLO A, et al. Early safety from a phase I, multicenter, open-label clinical trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) injected into liver tumors[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2018, 36S(4)[2018-10-16]. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.438. DOI:10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.438.

[收稿日期] 2018-11-17

[修回日期] 2019-03-18

[本文编辑] 党瑞山