



· 指南与共识 ·

基因重组溶瘤腺病毒治疗恶性肿瘤临床应用 中国专家共识（2022年版）

中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会，上海市抗癌协会肿瘤生物治疗专业委员会

[摘要] 溶瘤病毒作为一种新型肿瘤免疫制剂，近年来在肿瘤基础和临床研究中不断取得突破，有望在未来肿瘤免疫治疗领域发挥重要作用。目前全球共有4种溶瘤病毒药物获批上市，其中重组人5型腺病毒注射液（H101）是中国目前唯一获得批准的溶瘤病毒药物。为进一步规范溶瘤病毒肿瘤临床研究实践，完善肿瘤免疫治疗临床应用，本共识基于《溶瘤病毒治疗恶性肿瘤临床应用上海专家共识（2021年版）》，采用循证医学方法，从聚焦国内外已获批上市的溶瘤病毒药物的适应证指导范围，围绕目前尚未获批适应证但已有较高循证医学证据的溶瘤病毒临床研究结果，展望未来溶瘤病毒药物的研究发展趋势，阐明溶瘤病毒药物（主要是基因重组溶瘤腺病毒）的具体使用方法，探讨随访与疗效评估新型模式等多个方面内容，在文献检索的基础上，进行质量等级评价、证据综合，并采用德尔菲问卷调查法，对目前基因重组溶瘤腺病毒肿瘤临床应用过程中所共同关注的应用场景、抗病毒合并用药、基因检测等具体问题和热点，通过多学科专家会议讨论、问卷调查等形式，经过4次逾12个不同城市、58家医院共计86名专家意见的调查汇总、归纳梳理和总结，依托中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会及上海市抗癌协会肿瘤生物治疗专业委员会，形成了《基因重组溶瘤腺病毒治疗恶性肿瘤临床应用中国专家共识（2022年版）》，以为未来溶瘤病毒临床和基础研究探索、肿瘤一线医务人员临床实践、各级肿瘤免疫治疗医政管理等提供证据借鉴和规范依据，并为后续的相关行业指南制定奠定基础。

[关键词] 溶瘤病毒；腺病毒；专家共识；恶性肿瘤；免疫治疗；生物治疗

中图分类号：R730.51 文献标志码：A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.05.013

Chinese expert consensus on clinical application of recombinant oncolytic adenovirus in the treatment of malignant tumors Expert Committee on Immunotherapy of Chinese Society of Clinical Oncology, Professional Committee on Cancer Biotherapy of Shanghai Anticancer Association

Correspondence to: XU Qing, E-mail: xuqingmd@aliyun.com; WANG Baocheng, E-mail: baochengwang960@sina.com.

[Abstract] Treatment using oncolytic virus as a new tumor immunologic agent has made continuous breakthroughs in basic and clinical research of tumor in recent years, and it is expected to play an important role in cancer immunotherapy in the future. At present, there are 4 oncolytic viruses approved for marketing in the world, among which recombinant human type-5 adenovirus (H101) is the only oncolytic virus approved in China. To further standardize the clinical research practice of oncolytic virus in tumor and improve the clinical application of cancer immunotherapy, this consensus is established based on the “Shanghai expert consensus on clinical application of oncolytic virus in the treatment of malignant tumors (2021 edition)” and guided by evidence-based methodology, focusing on the application scope of oncolytic virus approved for marketing at home and abroad, and the clinical studies of oncolytic virus with high level of evidence but not approved at present, looking forward to the future research and development trend of oncolytic virus, clarifying the specific use method of oncolytic virus (mainly recombinant oncolytic adenovirus), and exploring the new modes of follow-up, efficacy evaluation and other aspects. On the basis of literature retrieval, quality evaluation and evidence summary were carried out, and specific issues and hot topics such as the application scope, combination with antiviral drugs, gene detection and other common concerns in the clinical application of recombinant oncolytic adenovirus in cancer were discussed and investigated through multidisciplinary expert meetings, Delphi methods and other forms.

基金项目：上海市科学技术委员会产学研医项目（18DZ1910102）；上海申康医院发展中心医企融合创新协同专项（SHDC2022CRT009）。

通信作者：许青（ORCID: 0000-0002-4785-2994），主任医师，E-mail: xuqingmd@aliyun.com；王宝成（ORCID: 0000-0002-3988-4670），主任医师，E-mail: baochengwang960@sina.com。

The “Chinese expert consensus on clinical application of recombinant oncolytic adenovirus in treatment for malignant tumors (2022 edition)” was completed by the investigation and summarization of the opinions of 86 experts from more than 12 different cities and 58 hospitals for 4 times, relying on the Expert Committee on Immunotherapy of China Society of Clinical Oncology and the Professional Committee on Tumor Biotherapy of Shanghai Anti-cancer Association, with a view to providing evidence reference and normative basis for future clinical and basic research exploration of oncolytic viruses, clinical practice of frontline medical personnel in cancer treatment, medical administration management at all levels for tumor immunotherapy, and laying a foundation for subsequent development of relevant industry guidelines.

[Key words] Oncolytic virus; Adenovirus; Expert consensus; Malignant tumor; Immunotherapy; Biotherapy

溶瘤病毒是一类天然或经基因改造的病毒, 其特点是能选择性地感染并杀伤肿瘤细胞, 而对正常细胞损伤较小^[1]。这类病毒主要通过直接裂解肿瘤细胞和间接增强宿主抗肿瘤免疫从而发挥抗肿瘤作用^[2-4]。研究^[5]表明, 溶瘤病毒可感染和破坏肿瘤血管系统, 减少流向肿瘤细胞的血流, 最终导致肿瘤细胞缺氧死亡。除了天然的溶瘤作用外, 溶瘤病毒还可以通过进一步的体外人工修饰来提高肿瘤趋向性, 降低不良反应, 增强疗效^[1]。溶瘤病毒在多项临床研究^[6-8]中得到验证, 可使不同肿瘤类型、不同进展阶段, 甚至转移性和无法治愈的肿瘤患者临床获益; 与此同时, 溶瘤病毒与化疗、放疗及其他免疫治疗等联合应用时, 展现出协同增效的作用, 使原来对免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 等免疫治疗药物反应欠佳的瘤种也变得敏感。2005年, 中国国家药品监督管理局批准重组人5型腺病毒注射液 (H101) 联合化疗用于晚期鼻咽癌的治疗^[9]。

2021年, 由上海市抗癌协会肿瘤生物治疗专业委员会组织制订的《溶瘤病毒治疗恶性肿瘤临床应用上海专家共识 (2021年版)》^[10]比较全面地介绍了H101与T-VEC的循证医学证据和使用方法, 在业内反响良好, 但由于方法学限制等原因, 未给出明确与量化的推荐意见。特别是随着该共识的发布, 部分关键的临床问题, 如在适合开展溶瘤病毒临床研究的瘤种、应用溶瘤病毒前的基因检测、抗病毒药物对溶瘤病毒疗效的影响、溶瘤病毒药物不良反应的处理等方面引发了临床医师的广泛关注和讨论, 有待对共识进一步更新和细化。

本次中国专家共识以中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会、上海市抗癌协会肿瘤生物治

疗专业委员会、中国医药生物技术协会、上海市抗癌协会肿瘤免疫治疗专业委员会等组织为依托, 邀请来自全国不同医院、不同领域的专家共同参与制订, 在《溶瘤病毒治疗恶性肿瘤临床应用上海专家共识 (2021年版)》^[10]原有内容的基础上对基因重组溶瘤腺病毒的适用范围、国外已获批的溶瘤病毒药物 (T-VEC及新近获批的G47 Δ) 的适应证、未来溶瘤病毒药物的发展趋势以及临床医师重点关注的临床实际问题进行了补充更新和总结梳理, 通过系统文献检索, 基于循证医学证据, 并采用德尔菲问卷调查法, 拟定了39条陈述及相关背景与证据, 以期在溶瘤病毒临床应用等方面提供更加量化和精准的指导, 从而提高肿瘤患者免疫治疗的效果。

本共识已在国际实践指南注册平台 (International Practice Guideline Registry Platform, IPGRP) 上注册, 注册号为PREPARE-2023CN100。

1 共识的制定方法

1.1 共识专家构成

共有86名来自上海、山东、四川、黑龙江、辽宁、北京、天津、陕西、江苏、浙江、福建、江西、广东等10余个不同省市自治区的专家参与问卷咨询与调研, 涵盖肿瘤科、介入治疗科、肝胆肿瘤科、胸部肿瘤内科、胸外科、肝胆外科、神经外科、放疗科、呼吸与危重症医学科、颌面外科、肿瘤基础研究、流行病学与卫生统计学等领域的多学科专家, 其中53.5% (46/86) 的专家有应用溶瘤病毒的一线临床实践经验, 25.6% (22/86) 的专家曾主持或参与过溶瘤病毒具体的相关临床研究, 95.3% (82/86) 的专家来自三级甲等医院, 博士学历占比为80.2% (69/86)。

1.2 文献检索方法

检索的英文数据库包括PubMed和Embase, 中文数据库包括中国知网和万方, 检索时限均为建库至2022年3月6日, 英文文献检索词主要包括 oncolytic virus、oncolytic virotherapies、E1B gene-deleted adenovirus、H101、recombinant human adenovirus type 5、talimogene laherparepve、T-VEC、G47 Δ 、G47delta、teserpaturev、Rigvir、head and neck neoplasm、nasopharyngeal carcinoma、melanoma、glioma、hepatocellular carcinoma、hepatic metastases、pleural effusions、ascites、pancreatic cancer、pleural mesothelioma、cervical cancer; 中文文献检索词主要包括溶瘤病毒、E1B敲除腺病毒、E1B缺失腺病毒、H101、重组人5型腺病毒注射液、头颈部肿瘤、鼻咽癌、黑色素瘤、胶质瘤、肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)、肝转移、胸腹腔积液、胰腺癌、恶性胸膜间皮瘤 (malignant pleural mesothelioma, MPM)、子宫颈癌。文献纳入标准为: 报道溶瘤病毒在恶性肿瘤患者中有效性与安全性的系统评价、荟萃分析、随机对照试验、队列研究、病例对照研究和病例报告等,

或研究溶瘤病毒作用机制的动物实验与体外实验, 或涉及溶瘤病毒药物的指南、共识与综述。文献排除标准为: 非英语或汉语发表、学位论文、索引目录、社论、无法获取全文的文献及重复文献。通过文献检索与筛选、证据总结, 构建并起草“陈述”。

1.3 德尔菲问卷调查法

采用德尔菲问卷调查法就溶瘤病毒相关“陈述”进行专家函询。投票设置“非常同意”、“基本同意”、“不确定”、“不同意”和“非常不同意”5个选项, 专家可对每条“陈述”提出修改意见。每次调查结束后, 根据专家的反馈意见对“陈述”进行修改或增补。目前德尔菲问卷调查法并无统一标准化的赞同水平, 参考 Hassett等^[11]的共识形成方法, 若同意率 (即选择“非常同意”或“同意”的专家人数比例) $\geq 75\%$ 则认为该条“陈述”达成共识, 同意率 $> 90\%$ 为强推荐, 同意率 $75\% \sim 90\%$ 为推荐。

1.4 证据分级方法

文献质量评价及证据强度的划分参考澳大利亚乔安娜·布里格斯研究所 (Joanna Briggs Institute, JBI) 证据级别系统 (表1)^[12]。

表1 JBI证据级别系统 (2014年版)^[12]

证据级别	研究设计类型	描述
1级	RCT/实验性研究	1a: 多项RCT的SR; 1b: 多项RCT及其他干预性研究的SR; 1c: 单项RCT; 1d: 准RCT
2级	类实验性研究	2a: 多项类实验性研究的SR; 2b: 多项类实验性研究及其他低质量干预性研究的SR; 2c: 单项前瞻性有对照组的类实验性研究; 2d: 前后对照/回顾性对照的类实验性研究
3级	观察性-分析性研究	3a: 多项队列研究的SR; 3b: 多项队列研究及其他低质量观察性研究的SR; 3c: 单项有对照组的队列研究; 3d: 单项病例对照研究; 3e: 单项无对照组的观察性研究
4级	观察性-描述性研究	4a: 多项描述性研究的SR; 4b: 单项横断面研究; 4c: 病例系列研究; 4d: 个案研究
5级	专家意见/基础研究	5a: 对专家意见的SR; 5b: 专家共识; 5c: 基础研究/单项专家意见

RCT: 随机对照研究 (randomized controlled trial); SR: 系统评价 (systematic review)。

1.5 共识的目标人群与使用人群

本共识的目标人群为计划使用生物免疫治疗的恶性肿瘤患者, 使用人群为从事恶性肿瘤基础和临床研究的医务工作者。

1.6 共识的传播、实施及更新

本共识发布后, 共识工作组将主要通过以下方式进行传播和推广: ① 在学术期刊上公开发表本共识; ② 在相关学术会议中对本共识进行解读; ③ 通过媒体、公众号等进行推广; ④ 有计划地在中国部分省市自治区组织本共识的推广专场会议, 确保基层的医务工作者充分了解并正确应用溶瘤病毒。共识工作组将综合循证医学证据

及临床实践需求的进展, 对本共识进行修订。计划每年对本共识的推荐意见进行更新。

2 结果

2.1 问卷收集情况

共开展了4次问卷调查, 86名专家参与问卷填写, 收集了123条专家建议(表2)。汇总分析4次问卷数据, 共调查了47条“陈述”, 基于审核专家的一致意见, 删除了8条陈述, 最终纳入分析的39条陈述中, 共有35条达成共识(同意率 $\geq 75\%$), 其中同意率为100%的共5条, 强推荐的为31条, 推荐的为3条, 具体推荐结果见附录A。最后经审核并部分修改后定稿。

表2 问卷收集情况

问卷批次	一	二	三	四	汇总去重
陈述(条)	27	25	44	45	47
参与专家(人)	11	16	30	40	86
修改建议(条)	38	28	45	28	123

2.2 共识达成情况

2.2.1 基因重组溶瘤腺病毒的适用范围

2.2.1.1 H101与鼻咽癌

对于无法切除或术后复发转移的鼻咽癌患者, 初始治疗可选择H101瘤内注射联合顺铂和5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)(强推荐)。

背景与证据: 基因重组溶瘤腺病毒是指经过基因工程改造并具有溶解肿瘤细胞作用的腺病毒, 是目前研究及临床应用极为广泛的溶瘤病毒之一。目前国内共有7款溶瘤腺病毒产品处于研发或上市阶段, 其中仅H101已获批上市(表3)。H101是采用基因重组技术, 以5型腺病毒载体为主链构建的一种删除E1B-55 kD和E3区基因片段(78.3~85.8 mu)的溶瘤病毒, 是国外另一种E1B缺失腺病毒Onyx-015(d11520)的类似物。临床前研究^[13]结果证实, E1B缺失腺病毒能选择性地复制并溶解p53基因缺乏或异常的肿瘤细胞, 而对正常人体细胞无明显的细胞毒作用(证据级别: 5c)。2005年, H101在中国获批用于对常规放疗或放疗联合化疗无效, 并以5-FU、顺铂化疗方案进行姑息治疗的晚期鼻咽癌

患者^[10, 14]。H101治疗鼻咽癌的主要临床证据见表4。

2.2.1.2 H101与HCC

对于无法切除、Child-Pugh肝功能分级为A或B级、无肝外转移的HCC患者, 初始治疗可考虑肝动脉注射H101联合经动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)(推荐)。

背景与证据: TACE是常用的HCC非手术治疗方法之一^[17]。H101联合TACE治疗HCC患者的疗效与安全性已得到多项研究^[18-19]证实(表5)。此外, H101联合其他治疗方式治疗HCC也可显著获益。一项前瞻性研究^[20]显示, H101联合化疗(顺铂和5-FU)相比单用化疗可显著提高晚期HCC患者的客观有效率(22.5% vs 5.0%), 联合组生活质量提高的患者比例显著更高(55.0% vs 22.5%), 平均肿瘤进展时间显著更长[(11.93 \pm 2.54)周 vs (8.06 \pm 2.21)周], 患者不良反应均为1/2级。有研究^[21]观察到, 1例患者在H101联合射频消融和帕博利珠单抗治疗后行根治性左侧半肝切除术后达到完全缓

表3 中国目前处于研发或上市阶段的基因重组溶瘤腺病毒产品

产品名称	研发公司/机构	临床阶段	给药方式	主要适应证
H101	上海三维生物技术有限公司	已上市	瘤内注射	鼻咽癌
H103	上海三维生物技术有限公司	I	瘤内注射	晚期实体瘤
KH901	成都康弘生物科技有限公司	II	瘤内注射	头颈癌
ADV-TK	深圳市天达康基因工程有限公司, 武汉天达康生物技术有限公司	III	静脉注射	肝部肿瘤
EDS01	成都恩多施生物工程技术有限公司, 贵州百灵企业集团制药股份有限公司	II	瘤内注射	鼻咽肿瘤
E10A	广州达博生物制品有限公司	III	瘤内注射	头颈部鳞癌
OBP301	江苏恒瑞医药股份有限公司	I、II	瘤内注射	黑色素瘤

表4 H101治疗鼻咽癌的主要临床证据

研究类型	纳入患者	干预措施	主要结果	证据级别
III期RCT ^[15]	160例头颈、食管鳞癌患者 ^a	H101联合化疗 ^b vs 单纯化疗 ^b	H101联合一线化疗方案的总有效率显著高于单纯化疗组（78.8% vs 39.6%， $P=0.000$ ），两组相差达39.2%，此差异相比于包括一线及二线化疗的联合组与单药化疗组之间总有效率的差异更加明显（72.7% vs 40.4%），提示H101对一线病例的疗效较好；但联合组鼻咽癌患者的有效率与单纯化疗组相比差异无统计学意义，可能与纳入的鼻咽癌患者总例数较少有关。	1c
观察性研究 ^[16]	54例鼻咽癌患者 ^c	H101联合化疗 ^b	联合治疗的总有效率为77.7%，其中初治组的总有效率为81.3%，复治组为50.0%，提示H101对初治患者的疗效较好，但由于复治组病例较少，未能进行统计学分析；不同疾病分期之间，II、III和IV期的有效率分别为87.5%、68.7%和50.0%，提示就诊时分期越早疗效越好	2c

^a: 其中91例为鼻咽癌；^b: 一线化疗方案为顺铂联合5-FU，二线化疗方案为阿霉素联合5-FU；^c: 其中初治患者48例，曾接受过放疗、化疗及生物治疗的复治患者6例。

表5 H101联合TACE治疗HCC患者的主要循证医学证据

研究类型	纳入患者	干预措施	主要结果	证据级别
回顾性研究 ^[18]	187例HCC患者 ^a	TACE联合H101 vs TACE	TACE联合H101治疗相比单用TACE治疗的CR率（28.7% vs 14.8%）和PR率（32.2% vs 21.6%）更高、SD率（26.4% vs 38.6%）和PD率（12.6% vs 25%）更低，此外，联合组的中位OS（12.8个月 vs 11.6个月， $P=0.046$ ）和PFS（10.49个月 vs 9.72个月， $P=0.044$ ）均显著长于单用TACE组	3c
回顾性研究 ^[19]	476例HCC患者 ^a	TACE联合H101 vs TACE	TACE联合H101治疗相比单用TACE治疗可延长HCC患者的中位OS（1、2、3年的生存率分别为61.0% vs 55.0%、40.0% vs 33.4%、31.5% vs 22.3%），并降低癌症特异性死亡率（1、2、3年的癌症特异性死亡率分别为37.3% vs 42.0%、55.7% vs 63.5%、61.9% vs 74.7%），多变量竞争风险分析确定TACE联合H101治疗是降低癌症特异性死亡率的独立因素	3c

^a: 纳入患者为手术不可切除、TACE术前未接受过HCC治疗、肝功能为Child-Pugh A或B级、肾功能良好（血清肌酐 $<140 \mu\text{mol/L}$ ，且血清尿素氮 $<$ 正常值上限）的患者。PR: 部分缓解（partial response）；SD: 疾病稳定（stable disease）；PD: 疾病进展（progressive disease）；OS: 总生存期（overall survival）；无进展生存期（progression-free survival, PFS）。

解（complete response, CR），且术后随访至第18个月时仍未见复发，1例患者在H101联合射频消融和帕博利珠单抗治疗后随访至第6个月时达到CR，这2例患者均未出现不良反应。

2.2.2 国外已获批上市溶瘤病毒及其适应证

2015年，美国食品药品监督管理局和欧洲药品

管理局相继批准I型单纯疱疹病毒T-VEC治疗晚期黑色素瘤^[22]。2021年6月，溶瘤性单纯疱疹病毒药物G47 Δ 获得日本厚生劳动省的条件性限时批准，用于治疗恶性胶质母细胞瘤，成为全球首款获批用于治疗恶性胶质母细胞瘤的溶瘤病毒产品^[23]。此外，还有一种经过基因改造的

ECHO-7肠道病毒Rigvir先后于2004年在拉脱维亚、2015年在格鲁吉亚和2016年在亚美尼亚被批准用于治疗黑色素瘤, 目前该疗法正在积极通过欧洲药品管理局的注册, 溶瘤病毒正成为肿瘤治疗领域的研发热点^[24]。这些药物的研发和应用为后续溶瘤病毒相关研究的设计与开展提供了重要参考, 中国部分研究机构也在参照这些溶瘤病毒的研发模式开展临床研究。因此, 本共识介绍T-VEC的适应证及其相关证据, 以供相关医务工作者参考。

2.2.2.1 T-VEC与黑色素瘤

① 对于无法切除的Ⅲ期黑色素瘤, 初始治疗可选择病灶内注射T-VEC (强推荐); ② 对于不可切除、BRAF野生型、Ⅲb~Ⅳ期黑色素瘤, 二线或后续治疗可考虑伊匹单抗联合病灶内注射

T-VEC (强推荐)。

背景与证据: T-VEC是经过基因改造的一种I型单纯疱疹病毒, 其敲除了神经毒力基因ICP34.5和抗原递呈抑制基因ICP47, 并插入人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colonystimulating factor, GM-CSF) 基因^[10, 25]。2015年T-VEC在美国被获批用于初次手术后复发的不可切除的黑色素瘤患者的皮肤、皮下和淋巴结病灶的局部治疗。T-VEC治疗黑色素瘤的主要循证医学证据见表6。基于这些循证医学证据^[22, 26-27], 美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南推荐在某些情况下, 转移性或不可切除的黑色素瘤的二线或后续治疗可考虑伊匹单抗联合病灶内注射T-VEC^[28]。

表6 T-VEC治疗黑色素瘤的主要循证医学证据

研究类型	纳入患者	干预措施	主要结果	证据级别
Meta分析 ^[26]	2 289例黑色素瘤患者	T-VEC vs 伊匹单抗 vs 维莫非尼	T-VEC治疗转移性黑色素瘤的中位OS与伊匹单抗和维莫非尼类似甚至更好, 且在无骨、脑、肺或其他内脏转移的患者中改善更明显	1a
Ⅲ期RCT ^[22]	436例黑色素瘤患者 ^b	T-VEC vs GM-CSF	病灶内注射T-VEC组患者的DRR (16.3% vs 2.1%, $P<0.001$)、总缓解率 (26.4% vs 5.7%, $P<0.001$) 和中位OS (23.3个月 vs 18.9个月, $P=0.051$) 均高于GM-CSF对照组; 亚组分析数据显示, T-VEC的疗效 (DRR和中位OS) 在ⅢB、ⅢC、ⅣM _{1a} 期患者和既往未接受过治疗的患者中更显著	1c
Ⅱ期RCT ^[27]	198例黑色素瘤患者	T-VEC联合伊匹单抗	T-VEC和伊匹单抗联合治疗组的ORR显著高于伊匹单抗单药治疗组 (39% vs 18%, $P=0.002$), 亚组分析的结果显示, 在BRAF野生型患者中, 联合组的ORR显著高于伊匹单抗治疗组 (42% vs 10%, $P<0.001$), 但在BRAF突变型中, 两组的ORR差异无统计学意义 (34% vs 32%, $P=1.000$); 提示T-VEC在BRAF野生型患者中的疗效更好; 此外, 联合治疗组的注射和未注射病变 (包括内脏病变) 均出现应答, 联合组脏器病变减少的患者比例为52%, 高于单药组的23%	1c

^a: 对4项试验进行的间接比较; ^b: 手术不可切除、ⅢB~Ⅳ期。DRR: 持续缓解率 (durable response rate); ORR: 客观缓解率 (objective response rate)。

2.2.2.2 G47Δ与胶质母细胞瘤

对于有残余肿瘤或复发的恶性胶质母细胞瘤患者, 可考虑颅内注射单纯疱疹病毒G47Δ (强推荐)。

背景与证据: G47Δ是一款基于I型单纯疱疹病毒开发的第3代溶瘤病毒^[29]。一项在日本进行的开放标签、单组、非随机、单中心的Ⅱ期临床试验^[30]评估了G47Δ在残余肿瘤或复发性胶质母细胞瘤患者中的疗效和安全性, 纳入的人群为既往接受放疗和替莫唑胺化疗的成年胶质母细胞瘤患者, 试验的主要终点是治疗后的1年生存

率, 次要终点包括PFS、OS和总反应率; 中期分析显示, 13例患者中有12例存活1年以上, 1年生存率为92.3%, 显著高于当前标准疗法的15.0%。这一研究由于达到主要终点而提前终止, 最终数据显示, 1年生存率为84.2% (95% CI: 60.4%~96.6%, 16/19), G47Δ治疗开始后的中位OS为20.2个月 (16.8~23.6个月), 首次手术后的中位OS为28.8个月 (20.1~37.5个月)。最常见的G47Δ相关不良反应为发热 (17/19), 其次为呕吐、恶心、淋巴细胞减少和白细胞减少 (证据级别: 2d)^[23]。基于这一研究, G47Δ于2021

年6月获得日本厚生劳动省的条件性限时批准，用于治疗恶性胶质母细胞瘤患者。

2.2.3 溶瘤病毒药物未来的发展趋势

2.2.3.1 溶瘤病毒与其他疗法联合抗肿瘤

① 溶瘤病毒与化疗、放疗、靶向治疗和（或）免疫治疗联合可能具有协同抗肿瘤效益，在恶性肿瘤中，尤其在难治性肿瘤患者中具有较大潜力，建议开展注册临床研究以拓展溶瘤病毒的治疗模式（强推荐）；② 不同疗法的组合方式、适用患者的选择标准、给药剂量、给药顺序及时间间隔等均可能影响溶瘤病毒的抗肿瘤活性，建议开展注册研究来深入探讨这些问题（强推荐）。

背景与证据：溶瘤病毒可打破肿瘤微环境中的免疫耐受局面，使无免疫原性的“冷”肿瘤转变为有免疫原性的“热”肿瘤，并通过促进T淋巴细胞募集和上调程序性死亡[蛋白]配体-1（programmed death ligand-1, PD-L1）表达，使难治性肿瘤对随后的ICI敏感，提示溶瘤病毒是ICI的理想联合治疗方式^[31]。溶瘤病毒与ICI等其他疗法联合抗肿瘤的主要循证医学证据见表7。这些证据表明，溶瘤病毒与其他疗法，尤其是ICI联合可能是未来癌症治疗的一个重要方向。但溶瘤病毒与其他药物之间的相互作用机制复杂，正确选择瘤种、病毒株和联合治疗时机对充分发挥协同效应至关重要。有动物研究^[32]在使用牛痘病毒后同时或延迟给予抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4）抗体，以评估溶瘤病毒和免疫治疗药物联合给药的时机，结果显示，延迟给药可改善荷瘤小鼠的OS，而同时给药则无此效果，提示CTLA-4抗体可能会干扰病毒复制，从而降低整体疗效（证据级别：5c）。另一项动物研究^[33]中，CTLA-4抑制剂在接种牛痘病毒1 d后给药时，在肿瘤控制方面可达到最大的协同治疗作用，而程序性死亡[蛋白]-1（programmed death-1, PD-1）抗体在牛痘病毒处理7 d后给药的效果更好（证据级别：5c）。

2.2.3.2 适合开展溶瘤病毒临床研究的瘤种

① 肝转移癌：临床前研究及早期临床试验证实溶瘤病毒疗法在结直肠癌肝转移的患者中的

安全性良好，且表现出初步的抗肿瘤活性，建议进一步开展临床研究以拓展溶瘤病毒在肝转移癌患者中的适应证（强推荐）；② 胶质瘤：溶瘤病毒疗法治疗恶性胶质瘤的安全性已得到大量临床前及早期临床试验证实，建议开展注册研究以进一步验证溶瘤病毒疗法在恶性胶质瘤患者中的抗肿瘤效果（强推荐）；③ 恶性胸腹腔积液：溶瘤病毒疗法在恶性胸腹腔积液患者中的治疗潜力已在一些动物研究及临床研究中得到证实，建议开展大样本、高质量的临床研究以拓展溶瘤病毒在恶性胸腹腔积液患者中的适应证（强推荐）；④ 胰腺癌：溶瘤病毒疗法在胰腺癌患者中具有良好的安全性和疗效，建议开展大样本、高质量的临床研究以拓展溶瘤病毒在胰腺癌患者中的适应证（强推荐）；⑤ MPM：鉴于溶瘤病毒胸腔注射的可操作性及其在MPM中表现出的抗肿瘤潜力，建议在MPM尤其是CDKN2A纯合缺失的患者中开展溶瘤病毒治疗研究（强推荐）；⑥ 子宫癌：溶瘤病毒可特异性杀伤子宫癌细胞，也可以作为一个或多个治疗基因的载体，增强抗肿瘤效果，或与放疗等常规疗法协同抗肿瘤，溶瘤病毒可能是未来治疗子宫癌的新型疗法，建议在对现有治疗模式耐药的子宫癌患者中开展溶瘤病毒相关临床研究（强推荐）。

背景与证据：许多恶性肿瘤，如胶质瘤、胰腺癌、MPM、子宫癌、膀胱癌等的临床治疗效果差、复发率高、复发或转移患者往往预后不良，5年生存率低，需要更加有效的治疗方法。临床前研究及早期临床试验^[42-65]发现，溶瘤病毒疗法在这些恶性肿瘤中表现出一定的治疗潜力，且安全性良好，其主要循证医学证据见表8。近年来，一项回顾性队列研究^[66]对H101联合化学药物治疗晚期胃癌患者的临床效果进行评估，结果显示，H101联合化疗组的疾病控制率、总缓解率、1和2年OS率及PFS率均显著高于H101单药治疗组和化疗组，3组并发症差异无统计学意义，且H101治疗后的并发症并未随剂量增加而增加，提示H101联合化疗可能为晚期胃癌患者带来新的治疗选择，但其疗效和安全性仍需要大样本量的前瞻性随机对照临床试验进一步验证。

表7 溶瘤病毒与ICI等其他疗法联合抗肿瘤的主要循证医学证据

研究类型	纳入患者	干预措施	主要结果	证据级别
Meta分析 ^[27]	1 494例肿瘤患者	溶瘤病毒联合传统一线治疗 vs 单用传统治疗	溶瘤病毒联合传统一线治疗相比单用传统治疗可显著提高ORR, 虽然联合治疗增加了部分不良反应, 但与联合治疗带来的益处相比, 不良反应可以耐受	1a
Meta分析 ^[34]	1 939例肿瘤患者	溶瘤病毒联合化疗或靶向治疗或ICI vs 单用化疗或靶向治疗或ICI	与单独化疗或使用靶向药物治疗相比, 溶瘤病毒联合化疗或靶向治疗未改善疗效; 但溶瘤病毒与ICI (非化疗或靶向治疗) 联合给药倾向于提供更好的ORR, 而不会引起重度不良反应	1a
II期RCT ^[35]	80例转移性乳腺癌患者	Pelareorep联合紫杉醇 vs 紫杉醇	Pelareorep与紫杉醇联合使用未改善PFS (主要终点), 但可显著延长中位OS	1c
II期RCT ^[27]	198例黑色素瘤患者	T-VEC联合伊匹单抗 vs 伊匹单抗	T-VEC与伊匹单抗联合相比伊匹单抗单药治疗可显著提高黑色素瘤患者的ORR, 且联合组中脏器病变减少的患者比例更高	1c
III期RCT ^[36]	692例黑色素瘤患者	T-VEC联合帕博利珠单抗 vs 安慰剂联合帕博利珠单抗	研究未达到主要终点, 与安慰剂和帕博利珠单抗相比, T-VEC联合帕博利珠单抗并没有显著改善中位PFS和OS, 两组之间的中位PFS相差5.8个月	1c
I b期临床试验 ^[37]	21例黑色素瘤患者	T-VEC联合帕博利珠单抗	患者耐受性良好, 未出现剂量限制性毒性, ORR为62%, CR率为33%, 研究还发现, 溶瘤病毒可通过改变肿瘤微环境 (CD8 ⁺ T淋巴细胞增加, PD-L1蛋白和IFN- γ 表达量升高) 来提高PD-1抗体的疗效	2d
I b期临床试验 ^[38]	15例IV期黑色素瘤肝转移患者	OrienX010联合特瑞普利单抗	OrienX010联合特瑞普利单抗在黑色素瘤肝转移中表现出显著的病理学反应和良好的耐受性	2d
I b期临床试验 ^[39]	30例可切除的III B~IV M1a期肢端黑色素瘤患者	OrienX010联合特瑞普利单抗	OrienX010联合特瑞普利单抗作为新辅助治疗耐受性良好, 病理学反应率较高, 无患者复发, 研究仍在继续评估无复发生存率	2d
单臂单中心前瞻性研究 ^[40]	10例黑色素瘤患者	H101联合特瑞普利单抗	H101联合特瑞普利单抗对晚期和难治性黑色素瘤患者具有可接受的不良反应和良好的抗肿瘤疗效, 并促进血清IL-6、IL-8、IL-10和TNF- α 发生有利变化	2d
病例报道 ^[41]	1例非小细胞肺癌患者	H101联合纳武利尤单抗	1例对ICI (纳武利尤单抗) 耐药的复发性非小细胞肺癌患者, 在尝试免疫治疗加化疗或抗血管生成治疗后, 出现一过性反应, PD后接受H101联合纳武利尤单抗治疗, 疾病得到控制	4d

^a: 共包括12项研究, 涉及1 494例患者 (联合治疗组820例, 传统治疗组674例); ^b: 共纳入13项研究, 涉及1 939例患者, 比较了4种溶瘤病毒 (NTX-010、Pexa-Vec、T-VEC和pelareorep) 在晚期或转移性肿瘤中的疗效和安全性。IFN: 干扰素 (interferon); IL: 白细胞介素 (interleukin); TNF- α : 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α)。

2.2.4 基因重组溶瘤腺病毒的使用方法

2.2.4.1 适用人群

使用基因重组溶瘤腺病毒之前, 建议对患者的以下情况进行评估:

① 一般情况评估: 年龄、体能状态评分、是否处于妊娠期或哺乳期、重要脏器功能; ② 病史评估: 有无恶性血液系统疾病、有无同类生物制剂过敏史、有无免疫缺陷或免疫功能低下、有无未经控制的活动性感染^[10]; ③ 用药史评估: 过去4周是否使用过抗病毒药物、免疫抑制剂或肾上腺糖皮质激素类药物; ④ 既往治疗方案评估: 是否接受过其他抗肿瘤治疗, 如手术、放疗、化疗及生物治疗等; ⑤ 影像学评估: 病灶数量、大小、位置、有无转移等 (推荐)。

计划应用基因重组溶瘤腺病毒治疗的患者应至少满足以下要求: ① 经影像学、细胞学或病理组织学检查确诊为恶性肿瘤; ② 年龄18~75岁; ③ 肝肾功能良好; ④ 体力状况0~2级 [世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 分级]; ⑤ 无明显骨髓抑制; ⑥ 签署知情同意书 (推荐)。

背景与证据: 使用基因重组溶瘤腺病毒之前, 是否需要进行基因检测, 本次中国专家共识尚未就此达成共识。E1B-55K缺陷型腺病毒 (如H101和ONYX-015) 常被描述为一类能选择性复制并杀死p53缺失肿瘤细胞的溶瘤病毒, 但p53与E1B-55K缺陷型腺病毒的关系尚存在争议 (表9)。研究^[67]显示, p53突变型肿瘤患者更

表8 溶瘤病毒治疗恶性肿瘤的主要循证医学证据

瘤种	研究类型	病毒类型	主要结果	证据级别
肝转移癌	I 期临床试验 ^[42]	腺病毒H101	肝转移瘤内注射H101联合标准治疗（贝伐珠单抗联合mFOLFOX6/FOLFIRI）应用于不可切除的结直肠腺癌肝转移患者总体安全性良好，未发生4级以上不良反应，未观察到剂量相关性毒性；联合H101治疗后各剂量组的肿瘤指标CEA均有所下降，中剂量组有1例影像学评价达到PR，未观察到明显的量效关系。目前正在开展II 期试验（ChiCTR1900027922），以进一步评价H101在结直肠癌肝转移患者中的疗效	2c
	I/II 期临床试验 ^[43]	单纯疱疹病毒NV1020	肝动脉注射NV1020可稳定转移性结直肠癌患者的肝转移，且毒性极小，并可能使转移灶对挽救性化疗重新敏感	2d
	基础研究 ^[44]	腺病毒AV22EL	AV22EL可特异性地诱导表达A33的人结直肠癌细胞系的体外裂解，AV22EL在>90%的结直肠癌小鼠中完全消除了已建立的肝转移灶，肝功能生化指标恢复正常；其全身给药仅在肝转移中诱导E1A表达，而在正常器官中未诱导E1A表达	5c
胶质瘤	I 期临床试验 ^[45]	腺病毒ONYX-015	将ONYX-015注射到复发恶性胶质瘤患者的瘤周区域，患者耐受性良好，纳入的24例患者均未发生与ONYX-015治疗相关的严重不良反应，在10 ¹⁰ pfu下未达到最大耐受剂量；随访19个月以上，1/6例ONYX-015注射剂量为10 ⁹ pfu的受试者和2/6例注射剂量为10 ¹⁰ pfu的受试者仍存活，在ONYX-015注射后3个月接受第2次切除的2例患者中，观察到淋巴细胞和浆细胞样细胞浸润	2d
	I 期临床试验 ^[46]	腺病毒H101	纳入的21例脑胶质瘤患者对术后瘤腔内注射H101的耐受性良好，未见严重不良反应，主要不良反应为发热，且血常规、血液生化、尿常规检查均未发现相关异常，表明瘤内注射H101在脑胶质瘤患者中有良好的安全性	2d
	I 期临床试验 ^[47]	腺病毒DNX-2401	纳入的37例复发恶性胶质瘤患者中，有72%的患者（18/25）肿瘤减少；中位OS为9.5个月，有5例患者（20%）存活三年以上，其中3例患者CR，2例患者SD	2d
恶性胸腹腔积液	RCT ^[48]	腺病毒H101	与顺铂相比，H101治疗肺癌恶性胸腔积液患者的有效率更高（69.23% vs 53.84%， <i>P</i> <0.05），不良反应明显较轻	1c
	RCT ^[49]	腺病毒H101	与中药组 ^a 、顺铂组和H101组相比，H101联合中药治疗组对肺癌伴恶性胸水的疗效最佳	1c
	回顾性观察性研究 ^[50]	腺病毒H101	40例恶性腹水患者接受H101腹腔注射后，腹水缓解率和控制率分别为40%和75%，其中5例（12.5%）患者腹水完全消失；主要不良反应为轻度至中度腹痛（8/40，20.0%）和发热（11/40，27.5%），未见3/4级不良反应；腹腔注射H101使腹水肿瘤细胞显著减少，树突状细胞和CD8 ⁺ T淋巴细胞数增加	3e
	病例系列研究 ^[51]	腺病毒H101	腹腔内注射H101耐受性良好，未见严重不良反应，与治疗前相比，H101治疗后显著增加了穿刺间隔时间（39.9±11.6）d vs（12.0±3.4）d， <i>P</i> <0.001]，9例患者中有3例CR，2例PR，在单药H101治疗的4例患者中有1例CR，1例PR，H101联合顺铂治疗的5例患者中有2例CR，1例PR，提示H101联合化疗治疗恶性腹水的疗效可能更佳	4c
	基础研究 ^[52]	VSV	VSV给药显著抑制了腹水形成，并延长了小鼠的生存期；VSV在腹水癌细胞中的复制明显增强，这可能是由于腹膜癌的代谢适应过程，如高糖酵解活性和谷氨酰胺代谢，有利于VSV复制	5c
胰腺癌	I/II 期临床试验 ^[53]	腺病毒ONYX-015	ONYX-015单用或与吉西他滨联合治疗不可切除胰腺癌患者的耐受性良好，联合治疗后，21例患者中有2例患者的注射肿瘤出现部分消退，2例轻度缓解，6例SD，11例PD或因治疗毒性而退出研究	2d
	类实验性研究 ^[54]	腺病毒H101	H101联合吉西他滨组治疗4、12个月后的有效率均显著高于吉西他滨单药化疗组（4个月：40.0% vs 16.7%；12个月：62.5% vs 20.0%； <i>P</i> <0.05），联合治疗组12个月内病死率显著低于单药化疗组（60.0% vs 80.8%， <i>P</i> =0.028），中位生存期较单药化疗组显著延长〔（8.8±0.5）个月 vs（7.6±0.4）个月， <i>P</i> =0.046〕，提示超声内镜引导下瘤体内注射H101联合吉西他滨治疗中晚期胰腺癌安全且有效	2d
	I b 期临床试验 ^[55]	呼肠病毒pelareorep	11例一线治疗后进展的胰腺导管腺癌患者，静脉注射pelareorep联合帕博利珠单抗与化疗，在10例可评价疗效的患者中有3例达到疾病控制，其中1例PR（17.4个月），2例SD，分别持续9和4个月，治疗耐受性良好，大多为1或2级治疗相关不良反应。进一步评估pelareorep及抗PD-1抗体疗效的研究正在开展中	2c

表8 (续)

瘤种	研究类型	病毒类型	主要结果	证据级别
	I b期临床试验 ^[56]	I型单纯疱疹病毒HF10	HF10联合厄洛替尼与吉西他滨治疗不可切除的局部晚期胰腺癌患者, 在完成治疗的9例受试者中, 3例部分应答, 4例SD, 2例PD, 中位PFS为6.3个月, 中位OS为15.5个月	2c
MPM	I/II a期临床试验 ^[57]	疱疹病毒HSV1716	胸膜内导管注射HSV1716的耐受性良好, 并出现抗肿瘤免疫反应, 8周时50%的患者SD	2d
	基础研究 ^[58]	麻疹病毒	发挥关键抗病毒作用的 <i>IFN- I</i> (主要是 <i>IFN-a</i> 和 <i>IFN-b</i>) 基因纯合子缺失是MPM的频发事件, 且与溶瘤性麻疹病毒治疗的高敏感性相关, 更重要的是, 研究发现 <i>IFN- I</i> 基因纯合子缺失与肿瘤抑制基因 <i>CDKN2A</i> 的纯合子缺失共同发生, 突出了在携带 <i>CDKN2A</i> 纯合缺失的MPM中进行溶瘤治疗的前景, 但需注意的是, <i>CDKN2A</i> 与 <i>IFN- I</i> 基因纯合子缺失并不是调控溶瘤病毒敏感性的唯一机制	5c
子宫颈癌	回顾性观察性研究 ^[59]	腺病毒H101 (单用或联合放疗和其他药物治疗)	22例子宫颈癌、2例阴道癌、2例外阴癌和2例卵巢癌病灶内注射H101后均有应答; 治疗后3个月时局部病灶清除率为44.8%, ORR为72.4%; 6个月时DRR和PFS率分别为88.1%和74.6%, 12个月时DRR和PFS率分别为70.5%和62.2%; 治疗相关不良反应多为1或2级 (90.5%), 最常见的不良反应为发热 (70%)。临床严重不良反应少见 (3级为7.9%, 4级为1.6%); 未见治疗相关死亡事件	3e
	病例报道 ^[60]	腺病毒H101	1例患者在外照射放疗联合化疗 (顺铂) 后子宫颈肿瘤体积减小不明显, 在局部瘤内注射H101后子宫颈肿瘤体积显著减小, 之后接受2个周期局部瘤内注射H101联合近距离放疗和化疗 (顺铂和紫杉醇), 7个月随访时达到CR; 未见严重不良反应	4d
	基础研究 ^[61]	腺病毒Ad-KFH	Ad-KFH能在产生SCCA2的子宫颈癌细胞中特异性复制并裂解癌细胞。此外, 在子宫颈癌腹膜转移肿瘤模型中, Ad-KFH能延缓NOD-scid小鼠肿瘤生长, 延长荷瘤小鼠的生存期, 尤其是与顺铂联合时	5c
	基础研究 ^[62]	腺病毒H101	H101能有效提高放疗对子宫颈癌细胞的抗肿瘤作用, 可作为一种新型的子宫颈癌联合治疗药物	5c
	基础研究 ^[63]	单纯疱疹病毒T-01	T-01对子宫颈癌细胞株具有较高的细胞毒性, 显著抑制子宫颈癌模型小鼠肿瘤的生长	5c
	膀胱癌	II期临床试验 ^[64]	腺病毒CG0070	45例NMIBC患者治疗6个月后CR率为47% (32%~62%), 其中CIS患者的CR率为58% (37%~78%), CIS±Ta/T1期患者为50% (33%~67%), 单纯T _a /T ₁ 期患者为33% (8%~70%), 此外1例T _a /T ₁ 期患者发展为肌层浸润性膀胱癌, 单纯T ₁ 期患者未达到6个月CR率, 提示NMIBC患者尤其是单纯CIS患者可能对CG0070有明显应答; 治疗相关不良反应主要包括膀胱痉挛 (36.0%)、血尿 (28.0%)、排尿困难 (25.0%) 和尿急 (22.0%), 类免疫相关不良反应包括流感样症状 (12.0%) 和疲乏 (6.0%), 其中3级治疗相关不良反应包括排尿困难 (3.0%) 和低血压 (1.5%), 无4/5级治疗相关不良反应, 提示卡介苗治疗无反应的高风险NMIBC患者能耐受CG0070毒性
I期临床试验 ^[65]		腺病毒CG0070	35例NMIBC患者在单次或多次膀胱内注射不同剂量CG0070后, 尿液中检测到CG0070基因组增加和GM-CSF, CR率和中位CR时间分别为48.6% (17/35) 和10.4个月; 其中单次膀胱内注射组58.3%的患者在第2~5天时尿液CG0070基因组增加 (7/12) (提示病毒复制); 多次膀胱注射组的CR率为63.6% (14/22), 临界或高磷酸化视网膜母细胞瘤的患者CR率达81.8% (9/11); 所有患者最常见不良反应为1/2级膀胱毒性	2c

^a: 攻瘤利尿散外敷。CEA: 癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen); VSV: 水疱性口炎病毒 (vesicular stomatitis virus); CIS: 原位癌 (carcinoma in situ); NMIBC: 非肌层浸润性膀胱癌 (non-muscle invasive bladder cancer); NOD-scid: 非肥胖糖尿病/重症联合免疫缺陷 (nonobese diabetic-severe combined immunodeficiency); SCCA2: 鳞状细胞癌抗原2 (squamous cell carcinoma antigen 2)。

有可能受益于H101治疗, 但H101对*p53*无突变型肿瘤患者也具有一定的临床疗效, 说明可能还有其他机制能促使*E1B-55K*缺陷型腺病毒在肿瘤细

胞中复制并发挥抗肿瘤作用 (证据级别: 2d)。随后的研究^[68]发现, *p14ARF*基因缺失可能是H101能在*p53*基因无突变的恶性肿瘤细胞内有效

复制并杀死肿瘤细胞的重要影响因素之一（证据级别：2d）。

2.2.4.2 慎用或禁用人群

以下情况应慎用或禁用基因重组溶瘤腺病毒类药物^[10]：① 有同类生物制剂过敏史者禁用；② 有未经控制的活动性感染者禁用；③ 正在使用抗病毒药物或大剂量肾上腺糖皮质激素类药物者慎用；④ 恶性血液系统疾病者慎用；⑤ 免疫缺陷和免疫抑制者慎用；⑥ 哺乳、妊娠期妇女禁用（强推荐）。

目前尚无证据表明抗病毒药物与基因重组溶

瘤腺病毒药物有任何潜在的相互作用，对于计划使用H101治疗的HCC患者，经临床获益和安全性预后评估后可慎重继续使用抗病毒药物（恩替卡韦、拉米夫定和阿德福韦酯）（强推荐）。

背景与证据：抗病毒药物是否会影响溶瘤病毒的疗效一直是医务工作者比较关注的临床问题之一。尽管H101^[15]与T-VEC^[22]的Ⅲ期临床研究均排除了正在使用或需要接受抗病毒药物治疗的患者，但现有证据尚无法证实抗病毒药物与溶瘤腺病毒药物存在潜在的相互作用。探讨抗病毒药物与溶瘤病毒药物关系的主要证据见表10。

表9 p53与E1B-55K缺陷型腺病毒的关系

研究类型	病毒名称	主要结果	证据级别
基础研究 ^[69]	ONYX-015	ONYX-015在体外p53野生型和突变型细胞中均可复制，但该病毒在体内对突变型p53肿瘤表现出更强的抗肿瘤活性	5c
Ⅱ期临床试验 ^[70]	ONYX-015	p53突变型肿瘤（7/12）比p53野生型肿瘤（0/7）更可能发生ONYX-015诱导的坏死（ $P=0.017$ ）	2d
基础研究 ^[71-73]	ONYX-015	ONYX-015在肿瘤细胞中的选择性复制与p53状态无关，即靶细胞的p53状态并不能可靠地预测ONYX-015的复制或细胞杀伤能力	5c
基础研究 ^[74]	ONYX-015	正常细胞与肿瘤细胞之间的RNA输出差异，而非p53表达状态，决定了ONYX-015的特异性溶瘤	5c
Ⅱ期临床研究 ^[67]	H101	未发现p53异常与H101的临床疗效明显相关	2d
类实验性研究 ^[75]	H101	H101治疗p53突变型患者的有效率显著高于p53无突变型患者（72.3% vs 36.3%， $P<0.05$ ），但H101对p53无突变型肿瘤患者也有一定疗效	2d

表10 研究抗病毒药物与溶瘤病毒药物关系的主要证据

研究类型	抗病毒药物	溶瘤病毒	主要结果	证据级别
回顾性研究 ^[21]	恩替卡韦、拉米夫定和阿德福韦酯	腺病毒H101	未发现抗病毒治疗在肿瘤应答或OS和PFS方面对H101疗效有显著影响	3c
回顾性研究 ^[25]		腺病毒H101	抗病毒治疗是HCC患者的独立预后因素，并提出H101联合抗病毒治疗可能提高TACE治疗HCC的疗效，但尚需进一步研究确认	3c
基础研究 ^[76]	IFN- α	腺病毒SG600-IL-24	IFN- α 联合SG600-IL-24相比IFN- α 或SG600-IL-24单药治疗，可显著延长HCC小鼠的中位生存时间，降低肿瘤体积，采取联合治疗的8只小鼠中，有3只长期存活，提示IFN- α 可能增加溶瘤腺病毒SG600-IL-24的抗肿瘤活性	5c
基础研究 ^[77]	① 用于治疗临床乙型肝炎病毒感染的 一线药物，如口服核苷类似物恩替卡 韦、拉米夫定、阿德福韦、特比夫定 和替诺福韦；② 欧洲和美国推荐用于 治疗丙型肝炎病毒感染的 新药，如达卡他韦、特拉匹韦和索非布韦；③ 广 谱抗病毒药物，如IFN- α 和利巴韦林	天然甲病毒M1	除IFN- α 能够抑制M1病毒的溶瘤作用，上述的其他抗病毒试剂均不会抑制M1诱导的溶瘤作用	5c
基础研究 ^[78]	IFN- α	单纯疱疹病毒G207和ONCR-177	在IFN- α 存在的情况下，ICP34.5缺失的G207的复制能力被消除或被抑制了135倍，而ICP34.5保留的ONCR-177仅被适度抑制了4.5~6.0倍，提示ICP34.5保留可能是单纯疱疹病毒在IFN- α 存在的情况下进行有效复制的关键因素	5c

2.2.4.3 溶瘤病毒的给药途径

① 溶瘤病毒的给药途径包括瘤内注射、静脉注射、肝动脉注射、胸腹腔内注射等, 其中瘤内注射与静脉注射各有利弊, 但目前获批上市的多为瘤内和局部注射, 临床医师应根据病毒类型、肿瘤部位、治疗目的及安全性评估, 选择合适的给药途径 (强推荐); ② 在充分考虑溶瘤病毒药物的可及性、安全性、有效性及操作可行性后, 也可考虑通过临床研究的方式, 以其他途径给药, 如肝动脉注射、胸腹腔内注射 (强推荐)。

背景与证据: 瘤内注射^[15, 26] (证据级别: 1c)、静脉注射^[79-81] (证据级别: 2d、2d、2d)、肝动脉注射^[21, 25, 82-83] (证据级别: 2c、3c、3c、2d) 和胸腹腔内注射^[49-50, 52, 58] (证据级别: 4c、1c、1c、2d) 溶瘤病毒的有效性和安全性均已在临床研究中得到证实, 但在已正式发表的Ⅲ期临床研究中均采用的是瘤内注射。目前国内溶瘤腺病毒产品也多采用瘤内注射。图1为瘤内注射示意图 (以H101为例)。一项分析溶瘤病毒有效性和安全性的meta分析^[8]发现, 通过瘤内注射的肿瘤患者获得了显著改善的ORR ($P=0.0002$), 而静脉注射无显著改善 ($P=0.9900$) (证据级别: 1a)。瘤内注射与静脉注射的优缺点对比见表11^[10]。

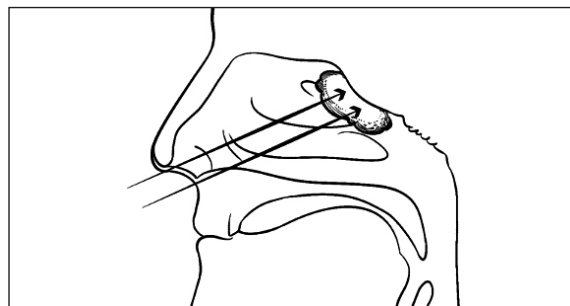


图1 瘤内注射示意图

头部正中矢状面, 以H101治疗鼻咽癌为例。

瘤内注射操作说明:

(1) 注射前注意事项: ① 用乙醇棉签清洁病灶处及其周围区域, 等待晾干; ② 如有必要, 在病灶周围注射局部麻醉剂, 切勿将麻醉剂直接注入病灶处。

(2) 注射过程: ① 选择皮下可见、可触及或可通过超声引导监测的病灶进行瘤内注射。从肿瘤边缘皮下的单个点位进针, 沿不同运针轨迹注射H101, 直到针头的径向范围允许H101在病灶内完全均匀分散。如果病灶位置大于针头的径向范围, 则可从多个点位进针。② 稍退针 (未退出病变), 将H101完全均匀地注入病灶内。在注射剩余剂量的H101时, 根据需要多次改变运针方向。按上述操作继续注射, 直到全剂量完全均匀分散。③ 抽针时, 从病灶处慢慢抽出针头,

表11 瘤内注射与静脉注射的优缺点

给药方式	瘤内注射	静脉注射
优点	更好地控制病毒的分布, 增加肿瘤内的病毒浓度, 避免系统体液免疫反应的抗体中和, 从而获得更好的疗效 ^[84]	操作方便, 可以将溶瘤病毒递送至深部肿瘤部位或多个转移部位, 因此, 对于不适合瘤内注射的转移性肿瘤或血液系统恶性肿瘤患者, 静脉注射是一种有潜力的给药方式 ^[85-86]
缺点	难以接近深层内脏肿瘤或位于中枢神经系统内的肿瘤, 且需要为每例患者量身定制给药体积和注射部位, 特别是需要重复给药时, 操作较为复杂, 对医务人员的技术要求较高 ^[85-86]	溶瘤病毒经过血液稀释及血清中抗体中和杀伤, 其在肿瘤组织中较难达到有效浓度, 因此对溶瘤病毒的剂量要求更高 ^[85-86]

以免H101从进针点位溢漏。④ 对于其他需注射的病灶, 需重复“注射前注意事项”, 以及“注射过程”的第①~③步。一旦从病灶处完全抽出针头, 以及对不同病灶进行注射时, 均需更换新针头。

(3) 注射后注意事项: ① 用无菌纱布按压注射部位至少30 s; ② 用乙醇棉签擦拭注射部位和

周围区域; ③ 更换手套, 并用吸收垫和干燥的封闭敷料覆盖注射的病灶处; ④ 用乙醇擦拭封闭敷料外表面; ⑤ 建议患者: 每次治疗后至少要将注射部位覆盖1周, 如果注射部位有渗液, 则延长覆盖时间, 如果敷料脱落, 则需更换敷料^[10]。

2.2.4.4 基因重组溶瘤腺病毒的使用方法

① 建议根据肿瘤体积大小及病灶数量决定

H101的剂量（强推荐）。

2.2.4.5 储存、运输和防护方法

① 溶瘤病毒应低温储存和运输，其中H101的储存和运输温度为-20℃（强推荐）。② 给药前应先先将溶瘤病毒药物置于室温下解冻，直至药物转化为液态。使用过程中应避免反复冻融或在室温下放置过久而导致药效下降（强推荐）^[10]。③ 使用溶瘤病毒前，应对患者及其家属以及相关医护人员进行药物使用说明及防护知识教育（强推荐）。④ 医护人员及其家属、孕妇和新生儿应避免直接接触患者的病灶注射处、敷料或体液；免疫功能低下或处于妊娠期的医护人员应避免制备或注射溶瘤病毒；患者应避免触碰或抓挠注射部位及其封闭敷料（强推荐）。⑤ 在制备和注射溶瘤病毒时，医护人员应穿戴个人防护装备（如工作服、安全眼镜、口罩和手套），避免溶瘤病毒药物接触到皮肤、眼睛和黏膜，若溅入眼睛或黏膜，应立即使用清水反复冲洗；若接触皮肤或被针头刺伤，应立即用75%乙醇溶液擦拭，再用清水彻底清洗（强推荐）^[10]。⑥ 建议将所有可能接触过溶瘤病毒药物的材料（如药瓶、注射器、手套、口罩、敷料）作为生物危险废物进行处置（强推荐）。

2.2.4.6 不良反应的管理

① 建议参考美国国立癌症研究所（National Cancer Institute, NCI）发布的常见不良反应术语评定标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）6.0版对基因重组溶瘤腺病毒相关不良反应进行评价和分级（强推荐）。② 对于1或2级不良反应，建议对症处理，并继续使用基因重组溶瘤腺病毒治疗，同时密切

监测疾病严重程度的变化（强推荐）。③ 对于3级及以上不良反应，建议紧急对症处理，并停止基因重组溶瘤腺病毒治疗（强推荐）。

背景与证据：H101在临床研究中发生的常见不良反应如表12所示。国内外溶瘤病毒临床试验^[22, 15, 27, 87]中普遍应用NCI-CTCAE对不良反应进行评估。与基因重组溶瘤腺病毒（H101）治疗相关的不良反应多为轻~中度，一般无需特殊处理即可自行消退，部分患者在经过对症治疗后可以缓解^[15, 88-89]。

2.2.5 随访与疗效评估

① 对于使用H101治疗的鼻咽癌患者，建议在治疗后的4~6周时进行复查评估，随后根据情况可间隔1~3个月复查（强推荐）。② 对于使用H101治疗的鼻咽癌患者，建议随访以下内容：纤维鼻咽镜或鼻内镜评估、注射部位的计算机断层成像（computed tomography, CT）或磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）、转移部位的B超、脏器功能（包括肾功能、听力、甲状腺功能）、免疫功能、口腔科检查。其他检查还包括心脏、眼部、关节损害和其他晚期不良反应如继发的恶性肿瘤等相关检查（强推荐）。③ 对于使用H101治疗的HCC患者，建议在治疗后的4~6周时进行复查评估，随后根据情况可间隔1~3个月随访1次（强推荐）。④ 对于使用H101治疗的HCC患者，建议随访以下内容：甲胎蛋白、肝肾功能检测、影像学检查（注射部位的CT或MRI，也可视情况进行胸部X线、腹部超声、肝脏超声造影或肿瘤负荷评分）（强推荐）。⑤ 对于采取局部注射溶瘤病毒的患者，建议同时评估注射病灶和非注射病灶（强推荐）。

表12 临床研究中H101的常见不良反应^a

研究类型	干预措施	常见不良反应	证据级别
Ⅲ期临床试验 ^{b [15]}	瘤内注射H101联合化疗治疗头颈部及食管鳞癌	白细胞下降（59.8%）、轻~中度发热（45.7%）、粒细胞下降（42.4%）、注射局部反应（28.3%）	1c
I期临床试验 ^[88]	瘤内注射H101治疗恶性肿瘤	注射部位疼痛（60.0%）、流感样症状（53.3%）、发热（33.3%）、恶心呕吐（20.0%）	2d
II期临床试验 ^[89]	瘤内注射H101联合化疗治疗恶性肿瘤	白细胞减少（49.1%）、恶性呕吐（34.0%）、发热（30.2%）、流感样症状（28.3%）、注射部位疼痛（26.4%）	2c

^a: 所有分级的不良反应发生率≥20%；^b: 这些不良反应的发生率与单纯化疗对照组相比差异有统计学意义。

背景与证据: 溶瘤病毒感染肿瘤细胞后, 细胞发生裂解死亡, 从而释放肿瘤相关抗原, 进一步激活树突状细胞, 增加细胞毒性T淋巴细胞的浸润以及其他免疫相关分子的募集, 使肿瘤特异性免疫反应增加, 导致远处和未感染的肿瘤细胞被清除^[10, 90]。在一项评估T-VEC瘤内注射联合CTLA-4抑制剂(伊匹单抗)治疗晚期黑色素瘤患者的疗效和安全性的II期RCT^[27]中, 联合治疗组的注射和未注射病变(包括内脏病变)均出现应答。因此对于采取局部注射溶瘤病毒的患者, 建议同时评估注射病灶和非注射病灶(证据级别: 1c)。

3 讨论

本共识围绕基因重组溶瘤腺病毒的适用范围、使用方法、随访与疗效评估、溶瘤病毒临床研究发展趋势等多个方面开展了多次德尔菲问卷调查, 参与专家来自全国各个地区, 大多数专家为博士学历(80.2%)或来自三甲医院(95.3%), 在肿瘤、介入、放疗等领域具有一定的代表性和权威性。在纳入调查的47条陈述中, 删除的陈述为8个, 强推荐的陈述为31个, 推荐的陈述为3个, 未达成共识的陈述共5个(附录A)。

删除的陈述包括H101与T-VEC的常见不良反应以及3~4级不良反应。专家认为, 溶瘤病毒的不良反应属于客观存在的现象, 不适合用投票方式决定。此外, 考虑到药物可及性, 本共识删去了《溶瘤病毒治疗恶性肿瘤临床应用上海专家共识(2021年版)》中T-VEC使用方法相关的陈述。

强推荐的陈述中, 包括已获批上市的溶瘤病毒药物及其适应证的建议, 这些建议得到多数受访专家同意的原因主要是基于相关循证医学证据级别较高, 均有1c级证据支持。此外, 强推荐的陈述还包括溶瘤病毒与其他疗法联用及其在结直肠癌肝转移、胶质瘤、胸腹腔积液、胰腺癌、MPM和子宫颈癌中的临床研究发展趋势, 以及基因重组溶瘤腺病毒的储存、解冻、输注前后注意事项、不良反应的处理、随访与疗效评估的建议。值得关注的是, 尽管H101说明书中将正在使用抗病毒药物列为H101的禁忌证, 但考虑到目

前尚无充分证据表明抗病毒药物与基因重组溶瘤腺病毒具有潜在的相互作用, 97%的专家一致认为: 对于计划使用H101治疗的HCC患者, 经临床获益和安全性预后评估后可慎重继续使用抗病毒药物(恩替卡韦、拉米夫定和阿德福韦酯)。

推荐的陈述中, 88.4%的受访专家同意: 对于无法切除、Child-Pugh肝功能分级为A或B级、无肝外转移的HCC患者, 初始治疗可考虑肝动脉注射H101联合TACE; 9.3%的受访专家表示不确定, 主要原因是需要有更高质量的循证医学证据支持; 还有2.3%的专家表示不同意, 其中多数专家对初始治疗提出异议, 有的专家建议在TACE治疗后PD时使用, 有的专家则建议晚期肝癌患者使用, 还有专家对肝动脉注射的疗效和安全性提出质疑。尽管目前尚无前瞻性大样本量的RCT探讨H101联合TACE治疗HCC的效果, 但已有回顾性研究^[21, 25]证实, 与单用TACE相比, TACE联合肝动脉注射H101可显著改善手术不可切除HCC患者的OS、PFS和应答率, 且耐受性良好, 患者在TACE术前未接受过HCC治疗。

目前p53与E1B-55K缺陷型腺病毒的关系为关注热点。在使用基因重组溶瘤腺病毒治疗之前是否需要进行基因检测, 受访专家对此尚未达成共识。73.8%的受访专家同意: 对于计划使用H101治疗的患者, 可不进行p53基因检测, 但21.5%的专家选择不确定, 4.6%的专家选择不同意。部分专家认为, p53具有一定的科研价值且检测费用不高, 建议条件允许时进行p53基因检测; 有的专家建议进一步研究, 确定两者无相关性。在未达成共识的陈述中, 还包括溶瘤病毒给药方式的建议, 近1/3的受访专家对溶瘤病毒的瘤内注射方法以及静脉注射的可行性表示不确定, 其中多数专家对静脉注射的安全性存在顾虑。尽管一些早期临床研究^[78-80]已对静脉注射溶瘤病毒的安全性进行过评估, 但其疗效仍有待临床研究证实。此外, 关于H101的给药剂量和治疗周期目前尚未达成共识, 约1/3的专家表示不确定, 可能是由于受访专家中, 部分专家尚无溶瘤病毒的临床应用经验或经验不足所致。因此, 需开展更多的溶瘤病毒临床研究, 进一步扩大溶瘤病毒的临

床应用范围,让更多患者获益。

4 总结与展望

随着溶瘤病毒产品H101、T-VEC、G47 Δ 的相继获批上市以及联合疗法的发掘,溶瘤病毒在肿瘤治疗中发挥的作用日益突出,有望成为继传统化疗、靶向治疗后的突破性免疫治疗方法之一。截至2021年11月,在ClinicTrial.gov上注册的溶瘤病毒相关临床研究已达199个,其中Ⅲ期临床试验仅7个,除了本共识中提到的恶性肿瘤,溶瘤病毒在其他肿瘤,如非小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌等患者中应用的研究也正在开展中;在众多联合治疗策略中,与其他免疫疗法联合抗肿瘤是溶瘤病毒颇受推崇的组合疗法之一(附录B)。虽然已进行了大量有关溶瘤病毒的基础和临床研究,但当前可用于临床治疗的溶瘤病毒类药物为数不多,远不能满足实际的临床需求,此外,溶瘤病毒与其他药物联合用药的疗效与安全性、给药顺序、时间间隔以及溶瘤病毒的最佳给药途径等问题仍未得到很好的解答。未来除了开展更多高质量临床试验以进一步扩展溶瘤病毒的适应证外,还应继续研发更加有效的溶瘤病毒药物,并探索溶瘤病毒与其他药物的联合治疗策略,从而更好地完善溶瘤病毒治疗方案,改善肿瘤患者的预后。

本共识基于国内外现有的文献证据及前期临床研究结果与专家共识,采用德尔菲问卷调查法,就基因重组溶瘤腺病毒的适用范围、使用方法、随访与疗效评估、国外已获批上市溶瘤病毒药物的适应证、未来溶瘤病毒药物的临床研究发展趋势等几个方面进行了系统评估,形成了更加量化精准的临床应用指导意见,有望为临床治疗恶性肿瘤、相关医疗管理部门制定医疗政策提供借鉴和参考。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

本文作者承诺:作者间、作者与审稿人间、与指南/共识中出现的药物或器械厂商之间无利益冲突;本共识制订过程中无第三方进行赞助。

[参考文献]

- [1] HEMMINKI O, DOS SANTOS J M, HEMMINKI A. Oncolytic viruses for cancer immunotherapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 84.
- [2] JHAWAR S R, THANDONI A, BOMMAREDDY P K, et al. Oncolytic viruses—natural and genetically engineered cancer immunotherapies [J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 202.
- [3] SHAO X Y, WANG X K, GUO X L, et al. STAT3 contributes to oncolytic Newcastle disease virus-induced immunogenic cell death in melanoma cells [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 436.
- [4] WANG X K, SHAO X Y, GU L, et al. Targeting STAT3 enhances NDV-induced immunogenic cell death in prostate cancer cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(7): 4286–4297.
- [5] BREITBACH C J, ARULANANDAM R, DE SILVA N, et al. Oncolytic vaccinia virus disrupts tumor-associated vasculature in humans [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(4): 1265–1275.
- [6] COOK M, CHAUHAN A. Clinical application of oncolytic viruses: a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7505.
- [7] LI Y W, SHEN Y N, TANG T Y, et al. Oncolytic virus combined with traditional treatment versus traditional treatment alone in patients with cancer: a meta-analysis [J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(11): 1901–1913.
- [8] LI Z B, JIANG Z J, ZHANG Y X, et al. Efficacy and safety of oncolytic viruses in randomized controlled trials: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6): 1416.
- [9] GARBER K. China approves world's first oncolytic virus therapy for cancer treatment [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(5): 298–300.
- [10] 许青, 陆舜, 朱蕙燕, 等. 溶瘤病毒治疗恶性肿瘤临床应用上海专家共识(2021年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(3): 231–240.
XU Q, LU S, ZHU H Y, et al. Shanghai expert consensus on clinical application of oncolytic virus in the treatment of malignant tumors (2021 edition) [J]. *China Oncol*, 2021, 31(3): 231–240.
- [11] HASSETT M J, SOMERFIELD M R, BAKER E R, et al. Management of male breast cancer: ASCO guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(16): 1849–1863.
- [12] 王春青, 胡雁. JBI证据预分级及证据推荐级别系统(2014版) [J]. *护士进修杂志*, 2015, 30(11): 964–967.
WANG C Q, HU Y. JBI evidence pre-classification and evidence rank system (2014 edition) [J]. *J Nurses Train*, 2015, 30(11): 964–967.
- [13] BISCHOFF J R, KIRN D H, WILLIAMS A, et al. An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells [J]. *Science*, 1996, 274(5286): 373–376.
- [14] 蒋泓, 刘芳, 严爱芬, 等. 溶瘤病毒的肿瘤治疗作用研

- 究 [J]. 佛山科学技术学院学报 (自然科学版), 2013, 31(2): 1-6.
- JIANG H, LIU F, YAN A F, et al. The application of oncolytic virus to cancer therapy [J]. J Foshan Univ Nat Sci Ed, 2013, 31(2): 1-6.
- [15] 夏忠军, 常建华, 张 力, 等. 基因工程腺病毒 (H101) 瘤内注射联合化疗治疗头颈部及食管鳞癌的 III 期临床研究 [J]. 癌症, 2004, 23(12): 1666-1670.
- XIA Z J, CHANG J H, ZHANG L, et al. Phase III randomized clinical trial of intratumoral injection of E1B gene-deleted adenovirus (H101) combined with cisplatin-based chemotherapy in treating squamous cell cancer of head and neck or esophagus [J]. Chin J Cancer, 2004, 23(12): 1666-1670.
- [16] 陆永奎, 胡晓桦, 黎福祥, 等. 基因工程腺病毒 (H101) 瘤内注射联合化疗治疗鼻咽癌的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(19): 1096-1099.
- LU Y K, HU X H, LI F X, et al. Clinical observation of intratumoral injection of E1B gene-deleted adenovirus (H101) combined with chemotherapy in treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. Chin J Clin Oncol, 2005, 32(19): 1096-1099.
- [17] 中国医师协会介入医师分会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗 (TACE) 临床实践指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(3): 1117-1126
- Interventional Physicians Branch of Chinese Medical Association. Chinese clinical practice guidelines for transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma [J]. Chin J Hepatol, 2019, 27(3): 1117-1126
- [18] LIN X J, LI Q J, LAO X M, et al. Transarterial injection of recombinant human type-5 adenovirus H101 in combination with transarterial chemoembolization (TACE) improves overall and progressive-free survival in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 707.
- [19] HE C B, ZHANG Y, LIN X J. Increased overall survival and decreased cancer-specific mortality in patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization and human adenovirus type-5 combination therapy: a competing risk analysis [J]. J Gastrointest Surg, 2018, 22(6): 989-997.
- [20] 陆吉麟, 张 浩, 石 伟, 等. 重组人5型腺病毒注射液局部瘤内注射治疗晚期肝癌的临床研究 [J]. 中国现代医师, 2021, 59(12): 10-15.
- LU J L, ZHANG H, SHI W, et al. Clinical research on topical intratumoral injection of recombinant human adenovirus type 5 in the treatment of advanced liver cancer [J]. China Mod Dr, 2021, 59(12): 10-15.
- [21] XIE A Q, XIA F, PEI J, et al. Advanced hepatocellular carcinoma treated by radiofrequency ablation combined with oncolytic virus and anti-PD-1 antibody therapy: a case report and literature review [J]. J Int Med Res, 2021, 49(9): 3000605211044596.
- [22] ANDTBACKA R H, KAUFMAN H L, COLLICCHIO F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(25): 2780-2788.
- [23] TODO T, ITO H, INO Y, et al. Intratumoral oncolytic herpes virus G47Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial [J]. Nat Med, 2022, 28(8): 1630-1639.
- [24] RASA A, ALBERTS P. Oncolytic virus preclinical toxicology studies [J]. J Appl Toxicol, 2022.
- [25] 徐雪丽, 张 伟, 胡又佳. 溶瘤病毒在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. 世界临床药物, 2014, 35(11): 710-716.
- XU X L, ZHANG W, HU Y J. Research progress of oncolysis virus on tumor therapy [J]. World Clin Drugs, 2014, 35(11): 710-716.
- [26] QUINN C, MA Q F, KUDLAC A, et al. Indirect treatment comparison of talimogene laherparepvec compared with ipilimumab and vemurafenib for the treatment of patients with metastatic melanoma [J]. Adv Ther, 2016, 33(4): 643-657.
- [27] 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, 2018, 36(17): 1658-1667.
- [28] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines®) non-small cell lung cancer (version 3, 2018) [EB/OL]. (2021-06-06) [2022-12-01]. www.nccn.org/patients.
- [29] TODO T, MARTUZA R L, RABKIN S D, et al. Oncolytic herpes simplex virus vector with enhanced MHC class I presentation and tumor cell killing [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(11): 6396-6401.
- [30] Brain cancer. SNO 2019: the oncolytic herpes virus G47Δ may lead to a potential cure of malignant glioma [EB/OL]. (2019-02-02) [2022-12-10]. https://www.practiceupdate.com/content/sno-2019-the-oncolytic-herpes-virus-g47-may-lead-to-a-potential-cure-of-malignant-glioma/92833.
- [31] LIU Y, CAI J, LIU W F, et al. Intravenous injection of the oncolytic virus M1 awakens antitumor T cells and overcomes resistance to checkpoint blockade [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(12): 1062.
- [32] ROJAS J J, SAMPATH P, HOU W Z, et al. Defining effective combinations of immune checkpoint blockade and oncolytic virotherapy [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(24): 5543-5551.
- [33] FEND L, YAMAZAKI T, REMY C, et al. Immune checkpoint blockade, immunogenic chemotherapy or IFN-α blockade boost the local and abscopal effects of oncolytic virotherapy [J]. Cancer Res, 2017, 77(15): 4146-4157.
- [34] XIE R Y, BI X G, SHANG B Q, et al. Efficacy and safety of

- oncolytic viruses in advanced or metastatic cancer: a network meta-analysis [J]. *Virology*, 2021, 18(1): 158.
- [35] BERNSTEIN V, ELLARD S L, DENT S F, et al. A randomized phase II study of weekly paclitaxel with or without pelareorep in patients with metastatic breast cancer: final analysis of Canadian Cancer Trials Group IND.213 [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167(2): 485–493.
- [36] RIBAS A, CHESNEY J, LONG G V, et al. 10370 MASTERKEY-265: a phase III, randomized, placebo (Pbo)-controlled study of talimogene laherparepvec (T) plus pembrolizumab (P) for unresectable stage III B–IV M1c melanoma (MEL) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S868–S869.
- [37] RIBAS A, DUMMER R, PUZANOV I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy [J]. *Cell*, 2018, 174(4): 1031–1032.
- [38] GUO J, CUI C L, WANG X, et al. A phase I b clinical trial of anti-PD-1 ab (toripalimab) plus intralesional injection of OrienX010 in stage melanoma with liver metastases [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 9559.
- [39] WANG X, CUI C L, SI L, et al. A phase I b clinical trial of neoadjuvant OrienX010, an oncolytic virus, in combination with toripalimab in patients with resectable stage III b to stage IV M1a acral melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 9570.
- [40] ZHAO H X, GUO X L, LIU Z Q, et al. Recombinant human adenovirus 5 injection plus toripalimab therapy in patients with advanced and refractory melanoma: a single arm, single-center, prospective study [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): e21503.
- [41] ZHANG Q N, LI Y, ZHAO Q, et al. Recombinant human adenovirus type 5 (Oncorine) reverses resistance to immune checkpoint inhibitor in a patient with recurrent non-small cell lung cancer: a case report [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(10): 1617–1619.
- [42] HE Y, CHEN J H, ZHU Z Z, et al. H101 treatment of hepatic metastasis of colorectal cancer with recombinant human adenovirus 5 injection: a phase I clinical trial-TROJAN 021 [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 3605–3605.
- [43] GEEVARGHESE S K, GELLER D A, DE HAAN H A, et al. Phase I/II study of oncolytic herpes simplex virus NV1020 in patients with extensively pretreated refractory colorectal cancer metastatic to the liver [J]. *Hum Gene Ther*, 2010, 21(9): 1119–1128.
- [44] CAFFERATA E G, MACCÍO D R, LOPEZ M V, et al. A novel A33 promoter-based conditionally replicative adenovirus suppresses tumor growth and eradicates hepatic metastases in human colon cancer models [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(9): 3037–3049.
- [45] CHIOCCA E A, ABBED K M, TATTER S, et al. A phase I open-label, dose-escalation, multi-institutional trial of injection with an E1B-attenuated adenovirus, ONYX-015, into the peritumoral region of recurrent malignant gliomas, in the adjuvant setting [J]. *Mol Ther*, 2004, 10(5): 958–966.
- [46] 米中波, 焦保华. 重组人5型腺病毒术中瘤腔内注射治疗脑胶质瘤的安全性研究 [J]. *河北医药*, 2009, 31(14): 1760–1761.
- MI Z B, JIAO B H. Study on the safety of intra-operative injection of recombinant human adenovirus type 5 in the treatment of glioma [J]. *Hebei Med J*, 2009, 31(14): 1760–1761.
- [47] LANG F F, CONRAD C, GOMEZ-MANZANO C, et al. Phase I study of DNX-2401 (delta-24-RGD) oncolytic adenovirus: replication and immunotherapeutic effects in recurrent malignant glioma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(14): 1419–1427.
- [48] 杨帆, 卢斌, 胡春燕, 等. 胸腔内注射重组人5型腺病毒治疗晚期肺癌恶性胸腔积液的疗效观察 [J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(17): 2885–2886.
- YANG F, LU B, HU C Y, et al. Therapeutic effect of intrathoracic injection of recombinant human adenovirus type 5 on malignant pleural effusion of advanced lung cancer [J]. *J Pract Med*, 2013, 29(17): 2885–2886.
- [49] 王维, 李枋霏, 肖彩芝, 等. 攻癌利水散外敷联合重组人5型腺病毒注射液胸腔内灌注治疗肺癌恶性胸水的临床疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(21): 5184–5186.
- WANG W, LI F F, XIAO C Z, et al. Clinical efficacy of external application of Gongailishui Powder combined with intrathoracic perfusion of recombinant human adenovirus type 5 injection in the treatment of malignant pleural effusion of lung cancer [J]. *Chin J Gerontol*, 2018, 38(21): 5184–5186.
- [50] ZHANG Y L, QIAN L, CHEN K, et al. Intraperitoneal oncolytic virotherapy for patients with malignant ascites: characterization of clinical efficacy and antitumor immune response [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 25: 31–42.
- [51] LIU H L, CHEN J. Oncolytic virus as an agent for the treatment of malignant ascites [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2009, 24(1): 99–102.
- [52] ZHOU Y, WEN F, ZHANG P F, et al. Vesicular stomatitis virus is a potent agent for the treatment of malignant ascites [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3): 1573–1581.
- [53] HECHT J R, BEDFORD R, ABBRUZZESE J L, et al. A phase I/II trial of intratumoral endoscopic ultrasound injection of ONYX-015 with intravenous gemcitabine in unresectable pancreatic carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(2): 555–561.
- [54] 朱颖炜, 龚镭, 吴高珏, 等. 超声内镜引导下瘤体内注射H101治疗胰腺癌疗效分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(10): 1166–1169.
- ZHU Y W, GONG L, WU G J, et al. Therapeutic effects

- analysis of tumor injection of H101 guided by endoscopic ultrasonography for patients with pancreatic carcinoma [J]. *J Nanjing Med Univ Nat Sci*, 2016, 36(10): 1166–1169.
- [55] MAHALINGAM D, WILKINSON G A, ENG K H, et al. Pembrolizumab in combination with the oncolytic virus pelareorep and chemotherapy in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase I b study [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(1): 71–81.
- [56] HIROOKA Y, KASUYA H, ISHIKAWA T, et al. A phase I clinical trial of EUS-guided intratumoral injection of the oncolytic virus, HF10 for unresectable locally advanced pancreatic cancer [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 596.
- [57] DANSON S J, CONNER J, EDWARDS J G, et al. Oncolytic herpesvirus therapy for mesothelioma—a phase I/II a trial of intrapleural administration of HSV1716 [J]. *Lung Cancer*, 2020, 150: 145–151.
- [58] DELAUNAY T, ACHARD C, BOISGERAULT N, et al. Frequent homozygous deletions of type I interferon genes in pleural mesothelioma confer sensitivity to oncolytic measles virus [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5): 827–842.
- [59] ZHANG J, ZHANG Q Y, LIU Z, et al. Efficacy and safety of recombinant human adenovirus type 5 (H101) in persistent, recurrent, or metastatic gynecologic malignancies: a retrospective study [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 877155.
- [60] ZHANG J, LIU Z, ZHANG Q Y, et al. Successful treatment of a 19-year-old patient with locally advanced clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix using recombinant human adenovirus type 5 (Oncorine) combined with chemoradiotherapy: a case report [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(23): 1747.
- [61] HSU K F, WU C L, HUANG S C, et al. Conditionally replicating E1B-deleted adenovirus driven by the squamous cell carcinoma antigen 2 promoter for uterine cervical cancer therapy [J]. *Cancer Gene Ther*, 2008, 15(8): 526–534.
- [62] DUAN Y X, BAI H X, LI X, et al. Oncolytic adenovirus H101 synergizes with radiation in cervical cancer cells [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2021, 21(7): 619–630.
- [63] KAGABU M, YOSHINO N, SAITO T, et al. The efficacy of a third-generation oncolytic herpes simplex viral therapy for an HPV-related uterine cervical cancer model [J]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26(3): 591–597.
- [64] PACKIAM V T, LAMM D L, BAROCAS D A, et al. An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and efficacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: interim results [J]. *Urol Oncol*, 2018, 36(10): 440–447.
- [65] BURKE J M, LAMM D L, MENG M V, 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.
- [66] ZHANG R, CUI Y X, GUAN X, et al. A recombinant human adenovirus type 5 (H101) combined with chemotherapy for advanced gastric carcinoma: a retrospective cohort study [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 752504.
- [67] 徐瑞华, 袁中玉, 管忠震, 等. 瘤内注射E1B缺失腺病毒治疗恶性肿瘤的II期临床研究 [J]. *中国癌症杂志*, 2004, 14(1): 12–14.
- XU R H, YUAN Z Y, GUAN Z Z, et al. Phase II clinical study of intratumoral H101, an E1B deleted adenovirus, in patients with cancer [J]. *China Oncol*, 2004, 14(1): 12–14.
- [68] 李永强, 胡晓桦, 谢伟敏, 等. p14ARF、p53蛋白表达与H101治疗鼻咽癌疗效的关系 [J]. *肿瘤*, 2007, 27(5): 390–392.
- LI Y Q, HU X H, XIE W M, et al. Relationship between the expressions of p14ARF and p53 proteins and the therapeutic efficacy of H101 on nasopharyngeal carcinoma [J]. *Tumor*, 2007, 27(5): 390–392.
- [69] ROGULSKI K R, FREYTAG S O, ZHANG K, et al. In vivo antitumor activity of ONYX-015 is influenced by p53 status and is augmented by radiotherapy [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(5): 1193–1196.
- [70] NEMUNAITIS J, GANLY I, KHURI F, et al. Selective replication and oncolysis in p53 mutant tumors with ONYX-015, an E1B-55kD gene-deleted adenovirus, in patients with advanced head and neck cancer: a phase II trial [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(22): 6359–6366.
- [71] MCCORMICK F. Interactions between adenovirus proteins and the p53 pathway: the development of ONYX-015 [J]. *Semin Cancer Biol*, 2000, 10(6): 453–459.
- [72] HEISE C, SAMPSON-JOHANNES A, WILLIAMS A, et al. ONYX-015, an E1B gene-attenuated adenovirus, causes tumor-specific cytolysis and antitumoral efficacy that can be augmented by standard chemotherapeutic agents [J]. *Nat Med*, 1997, 3(6): 639–645.
- [73] GEOERGER B, GRILL J, OPOLON P, et al. Oncolytic activity of the E1B-55 kDa-deleted adenovirus ONYX-015 is independent of cellular p53 status in human malignant glioma xenografts [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(3): 764–772.
- [74] O' SHEA C C, JOHNSON L, BAGUS B, et al. Late viral RNA export, rather than p53 inactivation, determines ONYX-015 tumor selectivity [J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(6): 611–623.
- [75] 李永强, 胡晓桦, 谢伟敏, 等. p53基因表达与H101治疗恶性肿瘤疗效的关系 [J]. *广西医科大学学报*, 2006, 23(6): 951–952.
- LI Y Q, HU X H, XIE W M, et al. Relationship between p53 gene expression and therapeutic effect of H101 on malignant tumor [J]. *J Guangxi Med Univ*, 2006, 23(6): 951–952.
- [76] WANG C J, XIAO C W, YOU T G, et al. Interferon- α enhances antitumor activities of oncolytic adenovirus-mediated IL-24 expression in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cancer*,

- 2012, 11: 31.
- [77] YING L, CHENG H, XIONG X W, et al. Interferon alpha antagonizes the anti-hepatoma activity of the oncolytic virus M1 by stimulating anti-viral immunity [J] . *Oncotarget*, 2017, 8(15): 24694-24705.
- [78] HAINES B B, DENSLow A, GRZESIK P, et al. ONCR-177, an oncolytic HSV-1 designed to potently activate systemic antitumor immunity [J] . *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(3): 291-308.
- [79] BREITBACH C J, BURKE J, JONKER D, et al. Intravenous delivery of a multi-mechanistic cancer-targeted oncolytic poxvirus in humans [J] . *Nature*, 2011, 477(7362): 99-102.
- [80] FREEMAN A I, ZAKAY-RONES Z, GOMORI J M, et al. Phase I / II trial of intravenous NDV-HUJ oncolytic virus in recurrent glioblastoma multiforme [J] . *Mol Ther*, 2006, 13(1): 221-228.
- [81] NEMUNAITIS J, CUNNINGHAM C, BUCHANAN A, et al. Intravenous infusion of a replication-selective adenovirus (ONYX-015) in cancer patients: safety, feasibility and biological activity [J] . *Gene Ther*, 2001, 8(10): 746-759.
- [82] SHEN A, LIU S H, YU W Q, et al. p53 gene therapy-based transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study [J] . *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(11): 1651-1656.
- [83] REID T, GALANIS E, ABBRUZZESE J, et al. Hepatic arterial infusion of a replication-selective oncolytic adenovirus (dl1520): phase II viral, immunologic, and clinical endpoints [J] . *Cancer Res*, 2002, 62(21): 6070-6079.
- [84] DE GRAAF J F, HUBERTS M, FOUCHIER R A M, et al. Determinants of the efficacy of viro-immunotherapy: a review [J] . *Cytokine Growth Factor Rev*, 2020, 56: 124-132.
- [85] HARRINGTON K, FREEMAN D J, KELLY B, et al. Optimizing oncolytic virotherapy in cancer treatment [J] . *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(9): 689-706.
- [86] BOMMAREDDY P K, SHETTIGAR M, KAUFMAN H L. Integrating oncolytic viruses in combination cancer immunotherapy [J] . *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(8): 498-513.
- [87] TIAN G, LIU J L, ZHOU J S, et al. Multiple hepatic arterial injections of recombinant adenovirus p53 and 5-fluorouracil after transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a pilot phase II trial [J] . *Anticancer Drugs*, 2009, 20(5): 389-395.
- [88] 袁中玉, 张 力, 李 苏, 等. E1B缺失腺病毒瘤内注射治疗恶性肿瘤的安全性研究 [J] . *癌症*, 2003, 22(3): 310-313.
- YUAN Z Y, ZHANG L, LI S, et al. Safety of an E1B deleted adenovirus administered intratumorally to patients with cancer [J] . *Chin J Cancer*, 2003, 22(3): 310-313.
- [89] 徐瑞华, 袁中玉, 管忠震, 等. 瘤内注射E1B缺失腺病毒(H101)与化疗联合治疗恶性肿瘤的II期临床试验 [J] . *癌症*, 2003, 22(12): 1307-1310.
- XU R H, YUAN Z Y, GUAN Z Z, et al. Phase II clinical study of intratumoral H101, an E1B deleted adenovirus, in combination with chemotherapy in patients with cancer [J] . *Chin J Cancer*, 2003, 22(12): 1307-1310.
- [90] GORADEL N H, BAKER A T, ARASHKIA A, et al. Oncolytic virotherapy: challenges and solutions [J] . *Curr Probl Cancer*, 2021, 45(1): 100639.
- (收稿日期: 2023-01-12 修回日期: 2023-02-25)

附录A

溶瘤病毒治疗恶性肿瘤临床应用中国专家共识意见与推荐强度

编号	陈述	推荐强度	同意率	不同意率	不确定率
基因重组溶瘤腺病毒的适用范围					
1	对于无法切除或术后复发转移的鼻咽癌患者, 初始治疗可选择H101瘤内注射联合顺铂和5-FU	强推荐	95.3%	2.4%	2.4%
2	对于无法切除、Child-Pugh肝功能分级为A或B级、无肝外转移的HCC患者, 初始治疗可考虑肝动脉注射H101联合TACE	推荐	88.4%	2.3%	9.3%
国外已获批上市溶瘤病毒及其适应证					
3	对于无法切除的III期黑色素瘤, 初始治疗可选择病灶内注射T-VEC	强推荐	97.6%	1.2%	1.2%
4	对于不可切除、 <i>BRAF</i> 野生型、III b~IV期黑色素瘤, 二线或后续治疗可考虑伊匹单抗联合病灶内注射T-VEC	强推荐	98.8%	0.0%	1.2%
5	对于有残余肿瘤或复发的恶性胶质瘤患者, 可考虑颅内注射单纯疱疹病毒G47Δ	强推荐	91.1%	2.5%	6.3%

编号	陈述	推荐强度	同意率	不同意率	不确定率
溶瘤病毒药物未来的发展趋势					
6	溶瘤病毒与化疗、放疗、靶向治疗和(或)免疫治疗联合可能具有协同抗肿瘤效应, 在恶性肿瘤, 尤其在难治性肿瘤患者中具有较大潜力, 建议开展注册临床研究以拓展溶瘤病毒的治疗模式	强推荐	97.0%	1.5%	1.5%
7	不同疗法的组合方式、适用患者的选择标准、给药剂量、给药顺序及时间间隔等均可能影响溶瘤病毒的抗肿瘤活性, 建议开展注册研究以深入探讨这些问题	强推荐	98.5%	0.0%	1.5%
8	临床前研究及早期临床试验证实溶瘤病毒疗法在结直肠癌肝转移患者中的安全性良好, 且表现出初步的抗肿瘤活性, 建议开展注册研究以拓展溶瘤病毒在肝转移癌患者中的适应证	强推荐	98.5%	0.0%	1.5%
9	溶瘤病毒疗法治疗恶性胶质瘤的安全性已得到大量临床前及早期临床试验证实, 建议开展注册研究以进一步验证溶瘤病毒疗法在恶性胶质瘤患者中的抗肿瘤疗效	强推荐	97.0%	0.0%	3.0%
10	溶瘤病毒疗法在恶性胸腔积液患者中的治疗潜力已在一些动物研究及临床研究中得到证实, 建议开展大样本、高质量的临床研究以拓展溶瘤病毒在恶性胸腔积液患者中的适应证	强推荐	93.9%	0.0%	6.1%
11	临床研究显示, 溶瘤病毒疗法在胰腺癌患者中具有良好的安全性和疗效, 建议开展大样本、高质量的临床研究以拓展溶瘤病毒在胰腺癌患者中的适应证	强推荐	93.9%	0.0%	6.1%
12	鉴于溶瘤病毒胸腔注射的可操作性及其在MPM中表现出的抗肿瘤潜力, 建议在MPM尤其是CDKN2A纯合缺失的患者中开展溶瘤病毒治疗研究	强推荐	93.9%	0.0%	6.1%
13	临床前研究发现, 溶瘤病毒可特异性杀伤子宫颈癌细胞, 也可以作为一个或多个治疗基因的载体, 增强抗肿瘤疗效, 或与放疗等常规疗法协同抗肿瘤, 溶瘤病毒可能是未来治疗子宫颈癌的新型疗法, 建议在现有治疗模式耐药的子宫颈癌患者中开展溶瘤病毒相关临床研究	强推荐	91.5%	0.0%	8.5%
基因重组溶瘤腺病毒的使用方法					
14	使用基因重组溶瘤腺病毒前, 建议对患者的以下情况进行评估: ①一般情况评估: 年龄、体能状态评分、是否处于妊娠期或哺乳期、重要脏器功能; ②病史评估: 有无同类生物制剂过敏史、有无恶性血液系统疾病、有无未经控制的活动性感染、有无免疫缺陷或免疫功能低下; ③用药史评估: 过去4周是否使用过抗病毒药物、免疫抑制剂或肾上腺糖皮质激素药物; ④既往治疗方案评估: 是否接受过其他抗肿瘤治疗, 如手术、放疗、化疗及生物治疗等; ⑤影像学评估: 病灶数量、大小、位置、有无转移等	推荐	89.5%	0.0%	10.5%
15	计划应用基因重组溶瘤腺病毒治疗的患者应至少满足以下要求: ①经影像学、细胞学或病理组织学检查确诊为恶性肿瘤; ②年龄18~75岁; ③肝肾功能良好; ④体力状况0~2级(WHO分级); ⑤无明显骨髓抑制; ⑥签署知情同意书	推荐	83.1%	0.0%	16.9%
16	p53与E1B-55K缺陷型腺病毒的关系尚存在争议, 对于计划使用H101治疗的患者, 可不进行p53基因检测	未达成共识	73.8%	4.6%	21.5%
17	以下情况应慎用或禁用基因重组溶瘤腺病毒类药物: ①有同类生物制剂过敏史者; ②恶性血液系统疾病者; ③有未经控制的活动性感染者; ④正在使用抗病毒药物或大剂量肾上腺糖皮质激素类药物者; ⑤免疫缺陷和免疫抑制剂者; ⑥哺乳、妊娠期妇女	强推荐	93.9%	0.0%	6.1%
18	目前尚无证据表明抗病毒药物与基因重组溶瘤腺病毒药物有任何潜在的相互作用, 对于计划使用H101治疗的HCC患者, 可继续使用抗病毒药物(恩替卡韦、拉米夫定和阿德福韦酯), 其他情况下, 应谨慎使用	强推荐	97.0%	3.0%	0.0%
19	溶瘤病毒的给药途径包括瘤内注射、静脉注射、肝动脉注射、胸腔腔内注射等, 其中瘤内注射与静脉注射各有利弊, 临床医师应根据病毒类型、肿瘤部位和治疗目的选择合适的给药途径	强推荐	98.5%	0.0%	1.5%
20	对于易通过临床或影像学方法测量, 且适合直接注射或超声引导注射的肿瘤病灶, 推荐首选瘤内注射的方式给药, 建议选取血供丰富的地方注射, 避开大血管	未达成共识	69.8%	1.2%	29.1%
21	对于不适合进行瘤内注射的患者, 在充分考虑静脉注射溶瘤病毒的风险和益处后, 可尝试静脉注射	未达成共识	66.2%	9.2%	24.6%

编号	陈述	推荐强度	同意率	不同意率	不确定率
22	在充分考虑溶瘤病毒药物的可及性、安全性、有效性及操作可行性后，也可考虑其他给药方式，如肝动脉注射、胸腹腔内注射	强推荐	94.1%	1.2%	4.7%
23	建议根据肿瘤体积大小及病灶数量决定H101的剂量	强推荐	95.3%	1.2%	3.5%
24	对于接受H101治疗的鼻咽癌患者，建议H101与化疗药物同步使用，直接瘤内注射，每天1次，每次注射 $0.5 \times 10^{12} \sim 1.5 \times 10^{12}$ vp，连续5 d，21 d为1个周期	未达成共识	64.7%	1.2%	34.1%
25	对于接受TACE联合H101治疗的HCC患者，建议在注射化疗剂之前，将含有 1.0×10^{12} vp的10 mL 0.9%氯化钠溶液通过导管全部注入供应肿瘤的肝动脉	未达成共识	68.2%	1.2%	30.6%
2826	溶瘤病毒应低温储存和运输，其中H101的储存和运输温度为 -20°C ，T-VEC的储存和运输温度为 -70°C ，T-VEC应避免光保存	强推荐	97.6%	2.4%	0.0%
27	给药前应先溶将溶瘤病毒药物置于室温下解冻，直至药物转化为液态。使用过程中应避免反复冻融或在室温下放置过久而导致药效下降	强推荐	100.0%	0.0%	0.0%
28	使用溶瘤病毒前，应对患者及其家属以及相关医护人员进行药物使用说明及防护知识教育	强推荐	100.0%	0.0%	0.0%
29	医护人员及其家属、孕妇和新生儿应避免直接接触患者的病变注射处、敷料或体液；免疫功能低下或处于妊娠期的医护人员应避免制备或注射溶瘤病毒；患者应避免触碰或抓挠注射部位及其封闭敷料	强推荐	98.5%	0.0%	1.5%
30	在制备和注射溶瘤病毒时，医护人员应穿戴个人防护装备（如工作服、安全眼镜、口罩和手套），避免溶瘤病毒药物接触到皮肤、眼睛和黏膜，若溅入眼睛或黏膜，应立即用清水反复冲洗；若接触皮肤或被针头刺伤，应立即用75%乙醇溶液擦拭，再用清水彻底清洗	强推荐	96.9%	0.0%	3.1%
31	建议将所有可能接触过溶瘤病毒药物的材料（如药瓶、注射器、手套、口罩、敷料）作为生物危险废物进行处置	强推荐	100.0%	0.0%	0.0%
32	建议参考美国国立癌症研究所发布的最新版常见不良反应术语评定标准对基因重组溶瘤腺病毒相关不良反应进行评价和分级	强推荐	98.8%	0.0%	1.2%
33	对于1或2级不良反应，建议对症处理，并继续使用基因重组溶瘤腺病毒治疗，同时密切监测病情严重程度的变化	强推荐	98.8%	0.0%	1.2%
34	对于3级及以上不良反应，建议紧急对症处理，并停止基因重组溶瘤腺病毒治疗	强推荐	97.6%	0.0%	2.4%
随访与疗效评估					
35	对于使用H101治疗的鼻咽癌患者，建议在治疗后的4~6周时进行复查评估，随后根据情况可间隔1~3个月复查	强推荐	98.8%	0.0%	1.2%
36	对于使用H101治疗的鼻咽癌患者，建议随访以下内容：纤维鼻咽镜或鼻内镜评估、注射部位的CT或MRI、转移部位的B超、脏器功能（包括肾功能、听力、甲状腺功能）、免疫功能、口腔科检查。其他检查还包括心脏、眼部、关节损害和其他晚期不良反应如继发的恶性肿瘤等相关检查	强推荐	100.0%	0.0%	0.0%
37	对于使用H101治疗的HCC患者，建议在治疗后的4~6周时进行复查评估，随后根据情况可间隔1~3个月随访1次	强推荐	97.6%	1.2%	1.2%
38	对于使用H101治疗的HCC患者，建议随访以下内容：甲胎蛋白、肝肾功能检测、影像学检查（注射部位的CT或MRI，也可视情况进行胸部X线、腹部超声、肝脏超声造影或肿瘤负荷评分）	强推荐	97.6%	1.2%	1.2%
39	对于采取局部注射溶瘤病毒的患者，建议同时评估注射病灶与非注射病灶	强推荐	100.0%	0.0%	0.0%

附录B

ClinicTrial注册的溶瘤病毒的临床试验 (部分)

瘤种	溶瘤病毒类型	病毒名称	临床分期	联合干预方案	注册号
恶性胸腹水	腺病毒	H101	II期	单药	NCT04771676
肝癌	腺病毒	H101	III期	联合化疗	NCT03780049
肝癌	单纯疱疹病毒	T-VEC	II期	联合免疫治疗	NCT02509507
肝癌	痘病毒	Pexa-Vec	III期	联合靶向治疗	NCT02562755
黑色素瘤	单纯疱疹病毒	T-VEC	II期	联合化疗	NCT04427306
黑色素瘤	单纯疱疹病毒	T-VEC	II期	联合免疫治疗	NCT04068181
黑色素瘤	单纯疱疹病毒	T-VEC	II期	联合化疗	NCT03972046
黑色素瘤	单纯疱疹病毒	T-VEC	I期	联合免疫治疗	NCT03747744
黑色素瘤	单纯疱疹病毒	T-VEC	II期	联合免疫治疗	NCT02965716
黑色素瘤	单纯疱疹病毒	T-VEC	III期	联合免疫治疗	NCT02263508
黑色素瘤	单纯疱疹病毒	T-VEC	III期	单药	NCT01368276
头颈部癌	单纯疱疹病毒	T-VEC	I期	联合免疫治疗	NCT02626000
头颈部癌	呼肠孤病毒	Pelareorep	III期	联合化疗	NCT01166542
胰腺癌	单纯疱疹病毒	T-VEC	I期	单药	NCT03086642
胰腺癌	单纯疱疹病毒	T-VEC	I期	单药	NCT00402025
食管癌	腺病毒	OBP-301	I期	联合免疫治疗	NCT03172819
胶质瘤	腺病毒	DNX-2401	I期	联合手术	NCT03896568
神经内分泌瘤	腺病毒	AdVince	I/IIa	单药	NCT02749331
结直肠癌, 卵巢癌	腺病毒	ONCOS-102	I/II	联合免疫治疗	NCT02963831
卵巢癌	腺病毒	EnAd	I	单药	NCT02028117
肉瘤	单纯疱疹病毒	T-VEC	II	联合免疫治疗	NCT03069378
乳腺癌	单纯疱疹病毒	T-VEC	I/II	联合化疗	NCT02779855
卵巢癌, 输卵管癌, 腹膜转移癌	牛痘病毒	GL-ONC1	I b/II	单药	NCT02759588
尿路上皮癌	麻疹病毒	MV-NIS	I	联合手术	NCT03171493
非小细胞肺癌	犬腺病毒	CVA21	I	联合免疫治疗	NCT02824965
多发性骨髓瘤	麻疹病毒	MV-NIS	II	联合化疗	NCT02192775

《基因重组溶瘤腺病毒治疗恶性肿瘤临床应用中国专家共识（2022年版）》 编写组

编写组长：

王宝成* 中国人民解放军第960医院
许青* 同济大学附属第十人民医院

编写指导专家：

魏于全* 四川大学华西医院
秦叔逵* 中国药科大学南京天印山医院
秦环龙* 同济大学附属第十人民医院

编写主要成员（按姓名汉语拼音字母排序）：

陈誉 福建省肿瘤医院
樊喜文 新疆医科大学第三附属医院
贺佳 中国人民解放军海军军医大学
高大志 中国人民解放军东部战区总医院
高全立 河南省肿瘤医院
李家平 中山大学附属第一医院
李建军 首都医科大学附属北京佑安医院
李启炯 中山大学肿瘤防治中心
廖子君 陕西省肿瘤医院
刘丽华 河北医科大学第四医院
刘竹青* 同济大学附属第十人民医院
刘孜 西安交通大学第一附属医院
陆舜* 上海交通大学附属胸科医院
孟志强* 复旦大学附属肿瘤医院
彭永海 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院
曲秀娟 中国医科大学附属第一医院
邵国良* 浙江省肿瘤医院
斯璐 北京大学肿瘤医院
王海涛 天津医科大学第二医院
王俊* 山东第一医科大学第一附属医院
王梅* 上海交通大学医学院附属瑞金医院
肖绍文 北京大学肿瘤医院
解方为 福州市第一医院
徐宇* 复旦大学附属肿瘤医院

姚煜 西安交通大学第一附属医院
张齐 东南大学附属中大医院
张跃伟 北京清华长庚医院
章必成 武汉大学人民医院
朱蕙燕 复旦大学附属肿瘤医院
郑璐 陆军军医大学第二附属医院
注：*为执笔专家

本共识编写过程中得到国内多家医疗机构专家的大力支持，特此致谢（按姓名汉语拼音字母排序）：

陈健华 同济大学附属第十人民医院
陈丽婷 浙江医院
陈一平 福建医科大学附属第一医院
陈勇 复旦大学附属肿瘤医院
段留新 中国人民解放军火箭军特色医疗中心
方美玉 浙江省肿瘤医院
高福磊 江阴市人民医院
高勇 同济大学附属东方医院
郭卉 西安交通大学第一附属医院
郭立文 浙江省肿瘤医院
郭伟 山西省肿瘤医院
郭献灵 同济大学附属第十人民医院
韩玮 新疆医科大学第一附属医院
何铁英 新疆医科大学第一附属医院
洪立立 天津市黄河医院
胡元清 大庆油田总医院
黄伍奎 新疆医科大学第三附属医院
江皓 浙江医院
姜相君 青岛市立医院
焦敏 西安交通大学第一附属医院
金林 西安医学院第一附属医院
孔凡铭 天津中医药大学第一附属医院
李朝霞 中国人民解放军火箭军特色医学中心

李 梅	陕西省肿瘤医院	王淑红	西安交通大学第一附属医院
李启炯	中山大学肿瘤防治中心	王曰林	天津市静海区医院
李小江	天津中医药大学第一附属医院	王志刚	天津中医药大学附属南开区中医医院
梁晓华	复旦大学附属华山医院		
刘宏根	天津中医药大学第一附属医院	吴建国	同济大学附属第十人民医院
刘长富	天津市肿瘤医院	夏李明	浙江省肿瘤医院
刘震天	江西省肿瘤医院	肖晋昌	徐州医科大学附属医院
陆 游	江苏省肿瘤医院	肖 颖	胜利油田中心医院 (东营)
吕坤鹏	齐鲁医院南山分院	徐 沁	福建省肿瘤医院
孟凡路	天津医科大学总医院	易德会	中国医科大学附属第一医院
孟 磊	西安交通大学第一附属医院	余国政	陕西省肿瘤医院
苗立云	南京鼓楼医院	喻本桐	南昌大学第一附属医院
邱文生	青岛大学附属医院	袁 敏	同济大学附属第十人民医院
阮之平	西安交通大学第一附属医院	袁振刚	海军军医大学附属东方肝胆外科医院
宋 涛	西安交通大学第一附属医院		
宋永春	西安交通大学第一附属医院	张 杰	北京大学口腔医院
苏 畅	天津中医药大学第一附属医院	张林鹏	山西省太原市第三人民医院
隋 红	哈尔滨医科大学附属第三医院	张兴华	北京燕化医院
孙文兵	北京朝阳医院西院	张彦兵	陕西省肿瘤医院
谭中宝	江苏大学附属医院	章岳山	上海市普陀区利群医院
田 涛	西安交通大学第一附属医院	赵 成	天津中医药大学第一附属医院
涂 强	江西省肿瘤医院	赵晓艾	西安交通大学第一附属医院
王海龙	天津市中医药研究院附属医院	郑磊贞	上海交通大学医学院附属新华医院
王 华	浙江省肿瘤医院		
王华庆	南开大学人民医院 (天津市人民医院)	郑 鑫	西安交通大学第一附属医院
		钟 睿	江西省肿瘤医院
王 辉	同济大学附属第十人民医院	周 箴	上海交通大学附属胸科医院
王济东	北京大学国际医院	朱 柏	西安交通大学第一附属医院
王 娟	西安交大第一附属医院	朱丽红	首都医科大学附属北京妇产医院
王 磊	天津医科大学第二附属医院	朱忠政	同济大学附属第十人民医院