

## 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\*

陆永奎 胡晓桦 黎福祥<sup>①</sup> 刘志辉 谢伟敏 周文献 李永强 谭晓虹  
廖小莉 廖萍 黄秉琰  
广西医科大学附属肿瘤医院化疗一科 (南宁市 530021)

**摘要** 目的:观察瘤内注射基因工程腺病毒(H101)联合化疗治疗鼻咽癌的近期疗效和不良反应。方法:符合入选标准的鼻咽癌患者54例,给予H101瘤内注射,每天一次,每次一支( $5 \times 10^{11}$ 病毒颗粒/0.5ml),连续5天,同时联合PF方案(DDP 20mg/m<sup>2</sup>静滴,d1~5,5-FU 500mg/m<sup>2</sup>静滴,d1~5)或AF方案(ADM 50mg/m<sup>2</sup>静注d1;5-FU 500mg/m<sup>2</sup>静滴,d1~5)化疗,21天为一周期,所有患者均接受2个周期的治疗。结果:在可评价的54例患者中注射病灶的总有效率为77.7%,其中CR 10例,PR 32例。主要不良反应为注射部位局部疼痛20.4%,非感染性发热40.7%,流感样症状9.3%,未见严重不良事件。结论:在全身化疗的同时瘤内注射基因工程腺病毒(H101)对鼻咽癌有明确的治疗作用,不良反应低,易为患者接受。

**关键词** E1B缺失腺病毒 鼻咽癌 瘤内注射 疗效 不良反应

中图分类号:R739.63 文献标识码:A 文章编号:1000-8179(2005)19-1096-04

## Clinical Observation of Intratumoral Injection of E1B Gene-deleted Adenovirus (H101) Combined with Chemotherapy in Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma

Lu Yongkui Hu Xiaohua Li Fuxiang et al

The First Department of Chemotherapy, the Affiliated Tumor Hospital of  
Guangxi Medical University, Nanning

**Abstract Objective:** To evaluate the efficacy and toxicity of intratumoral H101, a E1B-deleted adenovirus, in combination with chemotherapy on patients with nasopharyngeal carcinoma. **Methods:** A total of 54 patients with nasopharyngeal carcinoma were treated with H101,  $5 \times 10^{11}$  viral particle per day for 5 consecutive days. PF regimen (cisplatin 20mg/m<sup>2</sup> ivgtt, qd\*5d; 5-fluorouracil 500mg/m<sup>2</sup> ivgtt, qd\*5d) or AF regimen (adriamycin 50mg/m<sup>2</sup> iv, d1; 5-fluorouracil 500mg/m<sup>2</sup> ivgtt, qd\*5d) was administered to patients at the same time. Treatment repeated every 3 weeks, and all patients received 2 cycles of chemotherapy. **Results:** Among 54 evaluable cases, the overall response rate was 77.7%, including 10 cases of CR and 32 cases of PR. Main side effects were injection site pain (20.4%) and fever (40.7%), and influenza-like symptoms (9.3%). Serious adverse events were not found in the course of treatment. **Conclusion:** The study shows that the combination of genetically E1B-deleted adenovirus (H101) possessed a distinct efficacy in patients with naso-pharyngeal carcinoma, and the toxicities were lower and well tolerated.

**Key words** E1B gene-deleted adenovirus (H101) Nasopharyngeal carcinoma  
Intratumoral injection Efficacy Toxicity

\* 本文课题受广西壮族自治区科技攻关项目资助(编号:0322025-5)

① 放疗科

基因疗法治疗恶性肿瘤是继手术、放疗、化疗之后发展起来的一个新领域,成为肿瘤治疗研究的热点。目前常用方法主要有抑癌基因治疗、抗血管生成基因治疗、自杀基因治疗、免疫基因治疗、修饰基因治疗及溶瘤病毒治疗等<sup>[1]</sup>。而目前研究较多、发展较快的溶瘤病毒治疗恶性肿瘤的最大进展之一是利用肿瘤细胞与正常细胞的差异,对某些病毒改造,使其能选择性地只在肿瘤细胞中生长复制,最终达到杀死肿瘤细胞的目的<sup>[2]</sup>。基因工程腺病毒(H101)就是根据上述设计思想,利用肿瘤细胞与正常细胞内p53基因状态的不同,通过基因工程方法删除了人5型腺病毒E1B-55 ku区及E3区78.3~85.8mn基因片段,使腺病毒特异地在p53蛋白异常的肿瘤细胞中生长,进而杀死肿瘤细胞<sup>[3]</sup>。I期临床试验结果表明<sup>[4]</sup>:H101瘤内注射治疗恶性肿瘤有良好的安全性。II、III期临床试验结果表明<sup>[5-7]</sup>:H101单药治疗头颈、食管恶性肿瘤有明确的治疗作用,如与化疗联合则有协同作用,且无严重不良反应。本研究将上海三维生物技术有限公司开发生产的基因工程腺病毒(H101)瘤内注射联合PF或AF方案化疗治疗54例鼻咽癌患者,取得了较好的疗效,现报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 入组标准

1)病理组织学确诊的鼻咽癌患者;2)年龄18~75岁;3)有可测量的浅表的肿瘤病灶,且不超过5个;4)体力状况0~2级(WHO)分级,预计生存期大于6个月;5)无明显骨髓抑制及肝肾功能损坏;6)停止原用治疗4周以上;7)签署知情同意书。

### 1.2 排除标准

1)有5-FU、DDP、ADM、或H101同类生物制品过敏史;2)哺乳、妊娠妇女或重要脏器功能受损者;3)有恶性血液系统疾病、中枢神经系统恶性肿瘤或合并其它恶性肿瘤者;4)4周内接受过抗肿瘤治疗或使用过免疫抑制剂及正在使用抗病毒药物者。

### 1.3 临床资料

自2002年10月至2005年2月,我院54例鼻咽癌患者接受该方案治疗。其中男性28例,女性26例,中位年龄为45岁(22~58岁)。II期32例(59.3%),III期16例(29.6%),IV期6例(11.1%)。KPS评分80~100分,中位90分。初治患者48例(88.8%),复治患者6例(11.2%)曾接受过放疗、化疗及生物治疗。体表目标肿瘤面积在2.3~96cm<sup>2</sup>,中位面积10.8cm<sup>2</sup>。

### 1.4 治疗方法

H101为白色混悬液针剂,规格:每支0.5ml,每支含 $5.0 \times 10^{11}$ 病毒颗粒,比活性大于1:60 TCID<sub>50</sub>。所

有制剂由上海三维生物技术有限公司提供,均经国家药品生物制剂检定所检测审定符合质量标准。

治疗开始第1~5天予H101瘤内注射,每天1次,每次1支,后观察16天,21天为一个疗程,H101的治疗剂量参照I期临床试验结果确定,所有患者均同时接受化疗。化疗按以下原则进行:过去未用过PF方案化疗(初治患者)或曾用过PF方案治疗有效者则继续用PF(DDP 20mg/m<sup>2</sup>静滴,d1~5,5-FU 500mg/m<sup>2</sup>静滴,d1~5)方案化疗。既往已用PF方案化疗无效者(复治患者)则采用AF方案(ADM 50mg/m<sup>2</sup>静注d1;5-FU 500mg/m<sup>2</sup>静滴,d1~5)。所有患者均接受2个周期治疗。初治患者治疗结束,疗效评价后进行相应的放射治疗。治疗期间禁用其他抗肿瘤药、抗病毒药、免疫抑制剂,但可用止吐药、解热镇痛药及护肝、升白药。

### 1.5 评定指标

将局部肿瘤的客观疗效作为评定指标,按照WHO的抗肿瘤药物疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部份缓解(PR)、轻微缓解(MR)、病情稳定(SD)、病情进展(PD)5级。其中CR指可见的病灶完全消失,一个月以内无新病灶出现,PR指肿瘤面积(肿块两最大径的乘积)缩小50%以上,MR指肿块缩小不到50%,SD指肿块增大未超过25%,PD指肿块增大超过25%或出现新病灶,CR+PR为有效。不良反应采用NCI的标准分为I~IV级。

### 1.6 统计学方法

数据以百分率、均数±标准差、中位数和95%可信区间表示。

## 2 结果

### 2.1 疗效

在可评价疗效的54例患者目标肿瘤病灶中CR 10例(18.5%),PR 32例(59.2%),MR 9例(16.6%),SD 3例(5.5%),总有效率(CR+PR)77.7%(42/54)。初治组(H101+PF)48例中CR 10例,PR 29例,MR 8例,SD 1例,总有效率81.3%,复治组6(H101+AF)例中PR 3例,MR 1例,SD 2例,总有效率50.0%,见表1。两组有效率比较显示H101对初治患者疗效较好,但由于复治组病例较少,目前尚不能进行统计学分析。

各分期中,II期32例中CR 7例,PR 21例,MR 4例,有效率(CR+PR)87.5%;III期16例中CR 3例,PR 8例,MR 5例,SD 1例,有效率(CR+PR)68.7%;IV期6例中PR 3例,MR 1例,SD 2例,有效率(CR+PR)50.0%,见表2。

### 2.2 不良反应

常见的不良反应有非感染性发热(40.7%),注

射部位局部疼痛(20.4%),流感样症状(9.3%),白细胞下降(44.4%),肝功能异常(3.7%),见表3。发热多为I~II级,常在停药24h后未做任何处理自愈,个别患者因无法耐受或体温较高接受了消炎痛或扑热息痛等对症处理,体温很快恢复正常。局部疼痛不严重,多数患者能忍受,不需任何处理。恶心呕吐、白细胞下降多为化疗常见的不良反应,经格拉司琼或恩丹西酮止吐及G-CSF升白处理后好转,而且白细胞下降多为I~II级。

表1 H101联合化疗治疗54例鼻咽癌的疗效比较 例

分组	n	CR	PR	MR	SD	PD	CR+PR(%)
H101+PF (初治组)	48	10	29	8	1	0	81.3
H101+AF (复治组)	6	0	3	1	2	0	50.0

表2 H101联合化疗对不同分期鼻咽癌的疗效比较 例

分期	n	CR	PR	MR	SD	PD	RR(%)
II	32	7	21	4	0	0	87.5
III	16	3	8	4	1	0	68.7
IV	6	0	3	1	2	0	50.0

表3 H101联合化疗治疗鼻咽癌的不良反应 例

不良反应	分级				总发生率(%)
	I	II	III	IV	
非感染性发热	13	8	2	0	40.7
注射局部疼痛	8	3	0	0	20.4
流感样症状	5	0	0	0	9.3
白细胞下降	16	8	0	0	44.4
肝功能异常	2	0	0	0	3.7

### 3 讨论

近年来将新的抗癌病毒统称为溶瘤病毒(Oncolytic viruses)。大部分天然病毒具有感染、复制和/或杀伤细胞的潜在作用和能力,一些种类天然病毒和经过某些人工改造的病毒对正常细胞和肿瘤细胞的感染、复制和杀伤细胞的能力有较大的差异,即在正常细胞内无复制或杀伤作用,而在同一机体内的肿瘤细胞中则能选择性复制和溶解肿瘤细胞,细胞裂解后释放的病毒颗粒又会感染其它肿瘤细胞,如此不断循环反复增殖而达到抗肿瘤目的。利用基因工程对病毒进行改造,使其在肿瘤细胞中选择性复制并具有溶瘤作用,这是病毒溶瘤作用的基本原理,也是溶瘤病毒基因治疗的主要作用机制。病毒进入肿瘤细胞后导致肿瘤裂解的机制可能通过以下几方面来实现:1)病毒直接在肿瘤细胞内复制、包装及释出导致肿瘤细胞的溶解。2)病毒在肿瘤细胞内复制所产生的毒性蛋白颗粒。3)细胞感染病毒后所引起的机体免疫反应,一方面可直接杀伤肿瘤细胞,另一

方面可增强受感染癌细胞对细胞因子(如TNF或IFN)等引起的免疫反应的敏感性,加速受感染细胞的裂解。4)病毒表达的抗原诱发MHC-I在被感染的癌细胞表面表达增多,从而诱导抗原特异性细胞毒T淋巴细胞的杀伤能力增强而大量裂解癌细胞。目前,对于溶瘤病毒基因治疗的作用机制研究主要集中在腺病毒。

国际上腺病毒研究的热点是以ONYX-015为代表的E1B-55KD缺陷型腺病毒,国内同类产品以上海三维生物技术有限公司开发生产的基因工程腺病毒(H101)为代表。它是腺病毒II型和V型的嵌合体,缺失表达55KD蛋白的早期基因E1b区,因此在正常组织细胞内不能复制,但可在p53突变或缺失、功能异常的肿瘤细胞内选择性复制。Khuri等<sup>[8]</sup>进行的一项II期临床试验时,用ONYX-015与DDP和5-FU治疗37例复发性晚期头颈癌患者,有19例有效,达到54%的有效率,且距肿瘤进展的时间也明显优于单用化疗。另外,他们还将其中11例患者进行内对照,即在有2处以上瘤体的受试患者中,选取其中最大的瘤体作为瘤内注射对象,其他瘤体未注射药物,结果显示,化疗后瘤内注射药物的瘤体在疗效( $P=0.0017$ )和肿瘤进展时间( $P=0.006$ )均明显优于未注射药物者。对4个未注射而有进展的瘤体再注射该药联合化疗时,有2个瘤体获得PR。在另一个对已化疗失败的肠癌肝转移13例患者的临床试验中,经肝动脉注射ONYX-015用 $3 \times 10^6$ u剂量无客观抗肿瘤作用,而肝动脉注射ONYX-015用 $1 \times 10^6$ u剂量联合CF/5-FU静脉用药,有2例获PR,1例MR,3例SD,4例CEA显著降低,1例CEA恢复正常达7个月,提示ONYX-015与化疗联合应用具有协同作用<sup>[9,10]</sup>。本研究用H101联合化疗治疗鼻咽癌结果提示,在初治病例中的有效率为77.7%,有效率与文献报道相似<sup>[6]</sup>,疗效优于国外同类产品ONYX-015在头颈部肿瘤中的结果(60%),而且初治病例疗效优于复治病例,有效率分别为81.3%、50.0%,不同分期之间,II、III、IV期有效率分别为87.5%、68.7%、50.0%,说明就诊时分期越早疗效越佳。H101主要不良反应有发热、局部疼痛、流感样症状、白细胞下降,发生率分别为40.7%、20.4%、9.3%、44.4%,这与国外同类药品临床试验的结果类似<sup>[11]</sup>。发热多为I~II级,常在停药24h后未做任何处理自愈,个别患者因无法耐受或体温较高接受了消炎痛或扑热息痛等对症处理,体温很快恢复正常。局部疼痛可能与H101在浓度高时具有较强的刺激有关,但并不严重,多数患者能忍受,不需任何处理。恶心呕吐、白细胞下降多为化疗常见的不良反应,经格

拉司琼或恩丹西酮止吐及 G-CSF 升白处理后好转,而且白细胞下降多为 I~II 级,无 III~IV 级发生。本结果说明 H101 联合化疗对鼻咽癌的近期疗效肯定,不良反应轻,患者可以耐受,对初治患者不影响后续放射治疗,远期疗效有待进一步观察。

#### 参考文献

- 1 Chen MJ, Chung-Faye GA, Searle PF, et al. Gene therapy for colorectal cancer: Therapeutic Potential[J]. *Bio Drugs*, 2001, 15(6): 357~367
- 2 Kirn D, Martuza RL, Zwiebel J, et al. Replication-selective virotherapy for cancer: Biological principles, risk management and future directions[J]. *Nat Med*, 2001, 7(7):781~787
- 3 Bischoff JR, Kirn DH, Williams A, et al. An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells [J]. *Science*, 1996, 274(5286):373~376
- 4 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
- 5 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):12~18
- 6 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

- 7 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 期临床研究 [J]. *癌症*, 2003, 22(12): 1307~1310
- 8 Khuri FR, Nemunaitis J, Ganly I, et al. A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selective-replicating adenovirus in combination cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer [J]. *Nat Med*, 2000, 6(8):879~885
- 9 Makower D, Rozenblit A, Kaufman H, et al. Phase II clinical trial of intralesional administration of the oncolytic adenovirus ONYX-015 in patients with hepato-biliary tumors with correlative p53 studies [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(2):693~702
- 10 Ries S, Korn WM. ONYX-015: mechanisms of action and clinical potential of a replication-selective denovirus [J]. *Br J Cancer*, 2002, 86(1):5~11
- 11 Nemunaitis J, Khuri F, Ganly J, et al. Phase II trial of intratumoral administration of ONYX-015, a replication-selective adenovirus, in Patients with refractory head and neck cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(2):289~298

(2005-05-05 收稿)

(2005-08-16 修回)

(董恒磊校对)

(上接第 1088 页)

胃癌的发生有关,但在弥漫型胃癌的发生中可能也有一定作用。COX-2 表达水平有可能成为预测 IM 恶变趋势的有用指标之一。

#### 参考文献

- 1 Rees BP, Saukkonen K, Ristimäki A, et al. Cyclooxygenase-2 expression during carcinogenesis in the stomach[J]. *J Pathol*, 2002, 196(2):171~179
- 2 Walker MM. Cyclooxygenase-2 expression in early gastric cancer, intestinal metaplasia and Helicobacter pylori infection[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 14(4):347~349
- 3 Sung JJ, Leung WK, Go MY, et al. Cyclooxygenase-2 expression in Helicobacter pylori-associated premalignant and malignant gastric lesions[J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(3): 729~735
- 4 El-Zimaity HMT, Ramchatesingh J, Ali Saeed M, et al. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history [J]. *J Clin Pathol*, 2001, 54(9):679~683
- 5 Bai YQ, Yamamoto H, Akiyama Y, et al. Ectopic expression of homeodomain protein CDX2 in intestinal metaplasia and carcinomas of the stomach[J]. *Cancer Lett*, 2002, 176(1):47~55
- 6 Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer [J]. *IARC Sci Publ*, 2004, 157: 327~349
- 7 Lauwers GY. Defining the pathologic diagnosis of metaplasia, atrophy, dysplasia, and gastric adenocarcinoma[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2003, 36(5 Suppl):37~43
- 8 王东旭,房殿春,刘为纹,等. 胃粘膜肠化生组织中 YNZ22 基因杂合缺失及 P53 基因突变、蛋白表达的研究 [J]. *解放军医学杂志*, 2001, 26(1):36~38

- 9 Leung WK, Sung JJ. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(7):1209~1216
- 10 Petersson F, Borch K, Franzen LE. Prevalence of subtypes of intestinal metaplasia in the general population and in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2002, 37 (3):262~266
- 11 Conchillo JM, Houben G, de Bruine A, et al. Is type III intestinal metaplasia an obligatory precancerous lesion in intestinal-type gastric carcinoma[J]? *Eur J Cancer Prev*, 2001, 10(4): 307~312
- 12 Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, et al. Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(4): 990~996
- 13 Piazuolo MB, Haque S, Delgado A, et al. Phenotypic differences between esophageal and gastric intestinal metaplasia [J]. *Mod Pathol*, 2004, 17(1):62~74
- 14 Yamagata R, Shimoyama T, Fukuda S, et al. Cyclooxygenase-2 expression is increased in early intestinal-type gastric cancer and gastric mucosa with intestinal metaplasia [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 14(4):359~363
- 15 Joo YE, Oh WT, Rew JS, et al. Cyclooxygenase-2 expression is associated with well-differentiated and intestinal-type pathways in gastric carcinogenesis[J]. *Digestion*, 2002, 66(4):222~229
- 16 Yu LZ, Gao HJ, Bai JF, et al. Expression of COX-2 proteins in gastric mucosal lesions [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10 (2): 292~294

(2004-11-09 收稿)(2005-01-04 修回)

(董恒磊校对)