

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.03.015

## 复合原位疫苗模式用于双免疫治疗后仍进展的胸膜间皮瘤1例报告及文献复习

### Pleural mesothelioma which progress after dual immunotherapy treated with in situ vaccine: a case report and literature review

戴娟娟, 王晓露, 杜诗尧, 闵丽梅, 齐浩月, 卞丽娟, 吕佳, 陈诗卉, 周霞, 刘娟, 刘宝瑞, 李茹恬(南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心, 江苏 南京 210008)

**[摘要]** 胸膜间皮瘤是一种相对罕见而恶性度极高的肿瘤, 预后较差, 虽PD-1单抗与CTLA-4单抗双免疫治疗可显著改善患者的总生存期, 但对于双免疫治疗失败的患者仍需探索更佳的治疗模式。原位疫苗是免疫治疗中深受瞩目的一种肿瘤疫苗技术。本研究采用大分割放疗、瘤内注射免疫佐剂以构建复合原位疫苗, 并在此基础上联合免疫检查点抑制剂以增强抗肿瘤免疫效应。本文报道1例本科室收治的68岁男性恶性胸膜间皮瘤患者, 该患者前期经双免疫治疗后仍进展, 后采用复合原位疫苗模式治疗, 在9周期PD-1单抗应用后观察到经瘤内注射及大分割放疗的目标病灶持续缩小且代谢减低, 目前病情稳定。因此, 复合原位疫苗模式可为难治性晚期实体瘤患者尤其是恶性胸膜间皮瘤患者的治疗提供新思路。

**[关键词]** 瘤内注射; 胸膜间皮瘤; 免疫治疗; 大分割放疗

**[中图分类号]** R734.3; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)03-0310-05

近年来, 肿瘤免疫治疗技术飞速发展, 肿瘤疫苗技术格外受到关注。肿瘤疫苗可分为新抗原疫苗及原位疫苗, 前者需针对每位患者的突变谱进行个体化定制, 而后者可通过放射治疗及瘤内免疫注射实现。放射治疗是肿瘤常用治疗方式, 且已经纳入医疗保险范围, 患者可负担。放射治疗虽为肿瘤局部治疗手段, 却可通过诱导免疫原性细胞死亡、释放肿瘤相关抗原/肿瘤特异性抗原(TAA/TSA)、促进DC成熟、激活固有免疫信号通路、促进促炎细胞因子释放等多种途径来引发系统性的抗肿瘤免疫效应<sup>[1-3]</sup>。瘤内免疫注射的制剂包括细菌、溶瘤病毒、模式识别受体(PRR)激动剂、细胞因子、免疫细胞等。相较于静脉注射, 瘤内注射免疫佐剂因具有可提高局部生物利用度、降低全身系统暴露、减少不良反应、克服肿瘤异质性等多重优势而受到格外关注<sup>[4-6]</sup>。将二者联合可构建复合原位疫苗, 通过作用于肿瘤-免疫循环的多个环节从更大程度上实现原位疫苗效应、增强机体抗肿瘤免疫反应<sup>[7-8]</sup>。现将本科收治的1例胸膜间皮瘤患者的诊治情况报告如下。

#### 1 病例资料

患者, 男性, 68岁, 因胸闷气喘、全身乏力, 于2019年11月7日查胸部X线提示: 左侧大量胸腔积液, 遂行胸腔穿刺置管引流术, 多次送检胸腔积液未见明显异常。复查胸部CT示: 双侧胸腔积液以左侧为主, 左侧胸膜见多发大小不等结节影, 支气管病变

伴两肺感染。查PET-CT示: 左侧胸膜增厚, 纵隔胸膜软组织结节, 氟代脱氧葡萄糖(flurodeoxyglucose, FDG)代谢增高; 左侧胸腔积液, 左侧下胸壁肋间隙低密度不规则肿块影, FDG代谢轻度增高, 考虑恶性病变; 左肺上叶舌段不规则软组织, FDG代谢轻度增高, 恶性病变不排除。2017年11月28日, 于南京市胸科医院行全身麻醉下单孔电视辅助胸腔镜手术(video-assisted thoracic surgery, VATS)左胸活检(左胸膜病灶活检+左肺病灶活检+胸膜固定术)。术后病理显示: 考虑恶性病变, 免疫组化显示: CK5/6(+++), CKpan(+++), CR(+++), WT1(+++), D2-4(++), Ki67(15%+), CK7(-), TTF-1(-), NapsinA(-), CEA(-), Moc31(-)。结合H-E切片及免疫表型, 考虑恶性弥漫性间皮瘤。后至中国人民解放军东部战区总医院行病理会诊后考虑为胸膜间皮瘤。

2017年12月15日, 行培美曲塞(900 mg d1)+卡铂(300 mg d1)静脉化疗1周期, 后因肾功能不全停用卡铂。2018年1月8日至3月25日, 行培美曲塞(900 mg d1)单药化疗5周期, 未规律复查。

2021年1月, 患者发现左侧胸背部肿块并逐渐增大; 2021年4月23日至南京一民医院查PET-CT示:

**[基金项目]** 鼓楼医院临床研究专项资金(2022-LCYJ-MS-09); 南京鼓楼医院新技术发展基金(XJSFZJJ202025)

**[作者简介]** 戴娟娟(1999—), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫治疗的临床研究。E-mail: quan2022endeavor@163.com

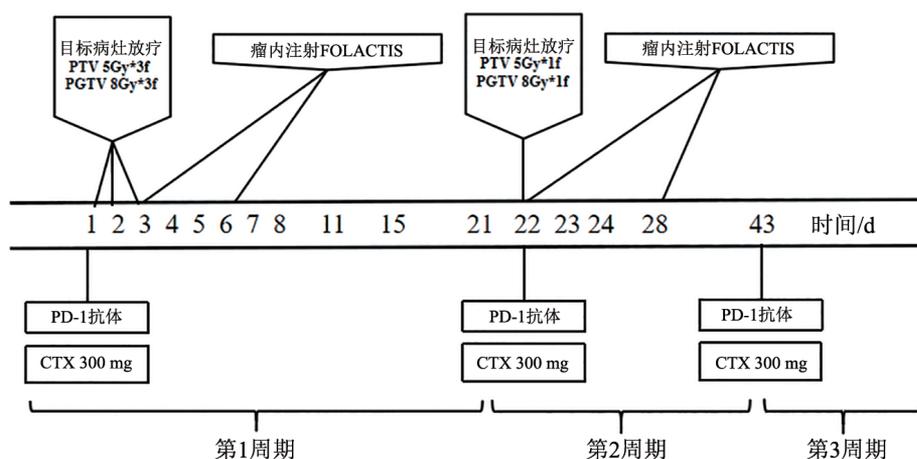
**[通信作者]** 李茹恬, E-mail: rutianli@nju.edu.cn

左侧胸膜及叶间弥漫性不均匀增厚,左侧季肋部局部突入胸壁皮下,考虑复发、累及左侧胸壁肌左侧第9~11肋可能,左侧锁骨区、胸骨左旁、纵隔内、心膈角区、左肺门、腹膜后多发肿大淋巴结,FDG代谢增高,考虑淋巴结转移;2021年4月25日,于江苏省肿瘤医院行胸壁肿块穿刺,病理显示:结合临床及免疫组化标记,符合恶性间皮瘤。免疫组化:MC(++),CR(+++),CKpan(+++),CEA(-),CK7(-),CK5/6(++),TTF-1(-),D2-40(+++),WT1(+),Ki67(30%+);2021年4月30日行基因检测未检测到细胞基因变异。

2021年4月25日起于江苏省肿瘤医院行培美曲塞(900 mg d1)+贝伐珠单抗(500 mg d2)化疗2周期。2021年6月9日起行培美曲塞(900 mg d1)单药化疗2周期。2021年8月19日复查提示病情稳定(SD),2021年10月17日复查示病情进展(PD)。2021年11月15日至2022年10月17日于外院行“纳武利尤单抗+伊匹木单抗”免疫治疗24周期,期间最佳疗效评价为部分缓解(PR)。2022年10月18日于本院复查PET-CT考虑肿瘤复发转移,后续拟行局部大分割放

疗联合瘤内注射及免疫治疗的综合治疗模式。

经充分知情同意后,患者入组鼓楼医院肿瘤中心由研究者发起的临床研究——一种新型“R-ISV-FOLactis”[大分割放疗(grossly segmented radiotherapy,R)-原位疫苗(in situ vaccination,ISV)-复合免疫制剂(FOLactis)]技术治疗晚期实体瘤的探索性临床研究(图1)(ChiCTR2200062395)。患者自2022年11月4日起行左胸壁病灶放疗(PTV 20 Gy/4 f,PGTV 32 Gy/4 f),并先后行左胸壁病灶瘤内注射免疫佐剂治疗4次(以开始放疗日期计为D1,瘤内注射日期为D3、D6、D22、D28),所注射免疫佐剂为表达FMS样酪氨酸激酶3配体(Fms-like tyrosine kinase 3 ligand,Flt3L)或和OX40L配体(OX40 ligand,OX40L)的融合蛋白的工程化乳酸乳球菌FOLactis。与此同时,患者每21 d行PD-1单抗(斯鲁利单抗300 mg)治疗1次,至2023年6月25日共完成9周期PD-1单抗治疗。3周期治疗后,患者疗效评价为SD;5周期治疗后,患者疗效评价为SD。目前,患者病情稳定,PD-1单抗维持治疗中。



CTX:环磷酰胺;PTV:计划靶区;PGTV:原发肿瘤计划靶区。

图1 “R-ISV-FOLactis”原位疫苗技术研究设计方案

## 2 讨论

### 2.1 胸膜间皮瘤的诊疗现状

胸膜间皮瘤是一种相对罕见而恶性度极高的肿瘤,近年来发病率稳步上升,其起病隐匿,预后极差,5年生存率小于10%。石棉暴露是其发生的主要危险因素,80%的患者发病与之相关<sup>[9]</sup>。BRCA1相关蛋白1(BRCA associated protein 1,BAP1)基因突变为其易感因素<sup>[10-11]</sup>。恶性胸膜间皮瘤(malignant pleural mesothelioma,MPM)的诊断以组织病理学检查为金标准,根据组织学特征可分为上皮样型(50%~60%)、

肉瘤样型(10%)、双相型(30%~40%),其中以肉瘤样型预后最差<sup>[9]</sup>,中位生存期分别为19个月、4个月、12个月<sup>[12]</sup>。约超过90%的肉瘤样MPM存在MTAP的缺失或者CDKN2A纯合子的缺失<sup>[13-14]</sup>。目前,治疗手段包括手术、放疗、化疗、免疫治疗等。I~IIIA期非肉瘤样MPM患者可接受手术治疗,然而手术患者的生存优势不明,一项针对MPM患者的多中心临床研究MARS 2正在进行中(NCT02040272),其与单纯化疗和化疗+手术(胸膜切除术/剥脱术)组患者的总生存(overall survival,OS)率比较的研究结果尚未发表<sup>[15]</sup>。对于不可切除的MPM患者而言,MAPS研究发现在培美+铂类治疗的基础上加入贝伐珠单抗可显著改

善患者的 OS 且毒性可耐受 (NCT00651456)<sup>[16]</sup>。CheckMate 743 研究表明, 相比于单纯化疗组 (顺铂/卡铂+培美曲塞), 纳武利尤单抗与伊匹木单抗双免疫治疗组可显著改善的患者的 OS (NCT02899299)<sup>[17]</sup>。故目前对于未经治疗、不可手术切除的患者, 一线治疗方案包括了纳武利尤单抗与伊匹木单抗双免疫治疗、铂类-培美曲塞联合贝伐珠

单抗等。本文报道了 1 例 MPM 患者对原位疫苗联合免疫检查点抑制剂治疗有效的病例, 并进行文献回顾。该患者经包括双免疫治疗在内的多线治疗后仍疾病进展, 最终采用“R-ISV-FOLactis”联合免疫检查点抑制剂的综合治疗模式。经治疗患者病情稳定, 目前 PD-1 单抗免疫维持治疗中。治疗前后该患者各病灶 PET-CT 图像见图 2。

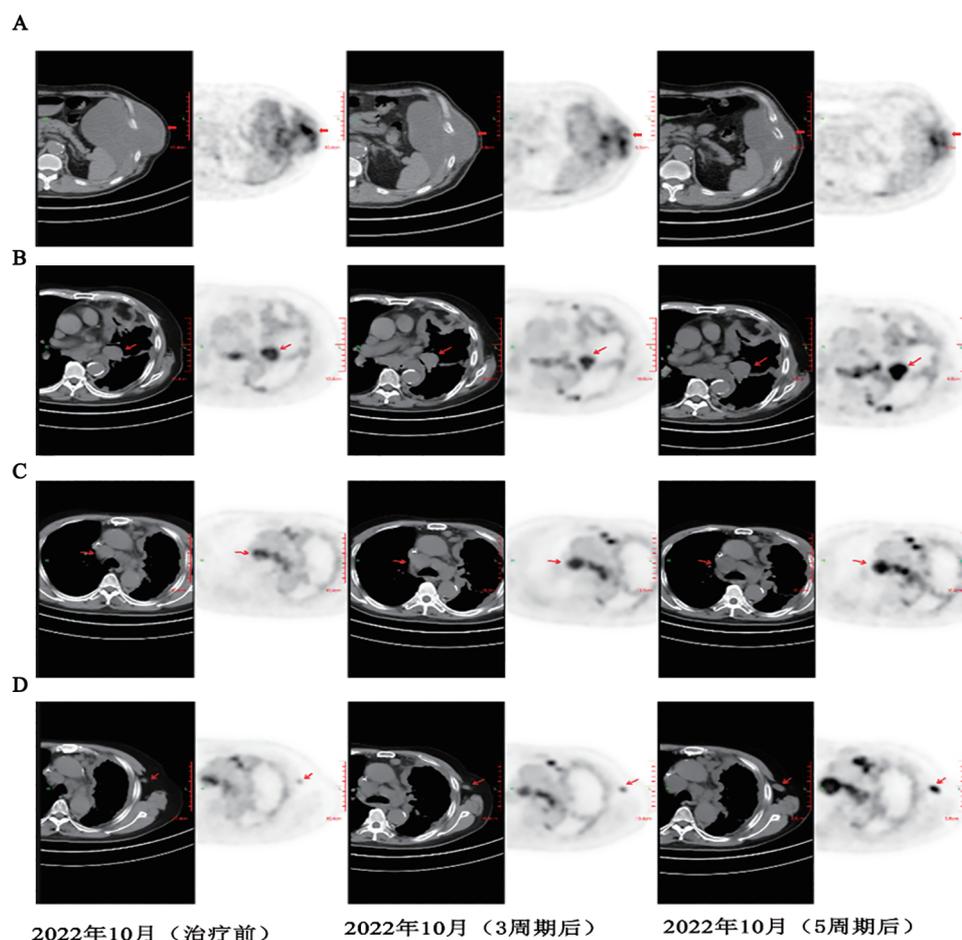


图2 治疗前后该患者各病灶PET-CT图像

## 2.2 复合原位疫苗的构建与作用机制

原位疫苗是指通过放射治疗或瘤内免疫注射等途径, 促进抗原释放, 从而在肿瘤局部形成“抗原工厂”, 实现肿瘤“冷-热”转化, 以增强机体抗肿瘤免疫<sup>[18]</sup>。放射治疗能诱导免疫原性细胞死亡, 从而促进 TAA、TSA、多种细胞因子及趋化因子等的释放, 增强抗原性及佐剂性<sup>[19]</sup>。瘤内免疫注射可采用的制剂种类多样, 包括细胞因子、Toll样受体 (TLR) 激动剂、溶瘤病毒、单克隆抗体、免疫细胞等, 主要通过增强 DC 的抗原递呈能力、促进其活化增殖, 恢复 T 细胞效应功能等多种途径来增强抗肿瘤免疫<sup>[6]</sup>。“R-ISV-FOLactis”项目将大分割放疗与瘤内免疫注射相联合

以构建复合原位疫苗, 旨在从多种途径促进机体抗肿瘤免疫效应。此外, 多项研究<sup>[20-25]</sup>表明, 放疗可上调 PD-L1 的表达, 与免疫检查点抑制剂相联合时可协同抗肿瘤免疫。故本课题组在构建复合原位疫苗的基础上联合全身应用免疫检查点抑制剂以进一步提高治疗效果。

本研究纳入治疗失败的晚期实体瘤患者, 依次给予放射治疗、瘤内注射复合免疫佐剂 FOLactis 以及静脉应用 PD-1 单抗等治疗。放射治疗可诱导免疫原性细胞死亡, 从而促进肿瘤反应性抗原的释放, 可在一定程度上逆转免疫抑制性肿瘤微环境。计划剂量为 5~8 Gy, 共计完成 4~7 次放疗, 放射治疗后进行瘤

内注射。放射治疗作用于原位疫苗构建的始动环节,而瘤内注射作用于后续的效应环节,故在放射治疗后进行瘤内注射可从机理层面协同作用以进一步增强抗肿瘤免疫<sup>[26]</sup>。FOLactis 为本团队自主研发的表达融合蛋白 Flt3L-OX40L 的乳酸乳球菌 Lactis。游离的 Flt3L 或 OX40 激动剂均易于降解,而乳酸乳球菌不仅具有安全性与实用性,其可通过 MyD88 依赖途径或 NF- $\kappa$ B 信号通路对 DC 及 NK 进行免疫调节也已得到证实<sup>[27-28]</sup>。综合考虑后选择了益生菌乳酸乳球菌作为二者的高效载体构建了表达融合蛋白 Flt3L-OX40L 的乳酸乳球菌命名为 FOLactis。瘤内注射 FOLactis 可直接裂解肿瘤细胞并诱导抗菌反应,同时释放 TAA/TSA 与病原体相关分子 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 相结合,以增强肿瘤免疫微环境及肿瘤引流淋巴结中 DC 的抗原递呈能力。体外实验证实 FOLactis 可活化 DC 和 T 细胞,动物模型体内验证了其作为原位疫苗的良好抑瘤效果,有效延长了荷瘤小鼠的生存期<sup>[29]</sup>。与此同时,放疗后还需应用 PD-1 单抗及小剂量环磷酰胺 (300 mg),其中环磷酰胺可抑制 Treg 细胞<sup>[30]</sup>。

### 3 小结

复合原位疫苗模式将大分割放疗、瘤内注射免疫佐剂、静脉应用免疫检查点抑制剂相联合,大分割放疗治疗将肿瘤转化为个体化原位疫苗,由于乳酸乳球菌为兼性厌氧菌,而肿瘤中心坏死区为缺氧环境,故瘤内注射 FOLactis 可特异性靶向肿瘤区域并定植于中心坏死区,且研究表明其可激活 DC 及 T 细胞,发挥抑瘤效应,两者联合可增强肿瘤特异性免疫,并可能产生远隔效应。在此基础上进一步联合免疫检查点抑制剂,多种研究表明放疗可上调 PD-L1 表达,而部分患者对免疫检查点抑制 (ICI) 无应答,将放疗与 ICI 相联合或许能够克服患者对 PD-1 单抗的耐受性,增加患者应答率,三者联合以诱导长期免疫反应。本例患者经包括双免疫治疗在内的多线治疗失败后尝试该综合治疗模式,针对左侧胸壁病灶进行大分割放疗及瘤内注射,并全身应用 PD-1 单抗。目前,该患者虽气管前腔静脉后淋巴结、左肺门及左腋窝淋巴结等非目标病灶代谢增高,但其经瘤内注射及大分割放疗的目标病灶持续缩小且代谢减低,患者前期双免疫治疗后仍病情进展,而经此综合治疗模式目前病情稳定,说明该治疗方案有效,为双免疫治疗失败的恶性胸膜间皮瘤的诊疗提供了新思路。

### [参考文献]

[1] ZHU M, YANG M, ZHANG J, *et al.* Immunogenic cell death induction

- by ionizing radiation[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 705361[2023-12-05]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.705361/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.705361.
- [2] GOLDEN E B, MARCISCANO A E, FORMENTI S C. Radiation therapy and the *in situ* vaccination approach[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108(4): 891-898. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.08.023.
- [3] WANG Y, LI Y, YANG Y, *et al.* *In situ* vaccination caused by diverse irradiation-driven cell death programs[J]. *Theranostics*, 2024, 14(3): 1147-1167. DOI: 10.7150/thno.86004.
- [4] RENNER A, BUROTTO M, ROJAS C. Immune checkpoint inhibitor dosing: can we go lower without compromising clinical efficacy?[J]. *J Glob Oncol*, 2019, 5: 1-5. DOI: 10.1200/jgo.19.00142.
- [5] HAMID O, ISMAIL R, PUZANOV I. Intratumoral immunotherapy-update 2019[J/OL]. *Oncologist*, 2020, 25(3): e423-e438[2023-12-20]. <https://academic.oup.com/oncolo/article/25/3/e423/6443482?login=true>. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0438.
- [6] MELERO I, CASTANON E, ALVAREZ M, *et al.* Intratumoural administration and tumour tissue targeting of cancer immunotherapies [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(9): 558-576. DOI: 10.1038/s41571-021-00507-y.
- [7] CADENA A, CUSHMAN T R, ANDERSON C, *et al.* Radiation and anti-cancer vaccines: a winning combination[J/OL]. *Vaccines (Basel)*, 2018, 6(1): 9[2023-12-21]. <https://www.mdpi.com/2076-393X/6/1/9>. DOI: 10.3390/vaccines6010009.
- [8] YASMIN-KARIM S, WOOD J, WIRTZ J, *et al.* Optimizing *in situ* vaccination during radiotherapy[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 711078 [2023-12-20]. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2021.711078/full>. DOI: 10.3389/fonc.2021.711078.
- [9] VISCARDI G, DI LIELLO R, MORGILLO F. How I treat malignant pleural mesothelioma[J/OL]. *ESMO Open*, 2020, 4(Suppl 2): e000669 [2023-12-20]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2059702920326193?via%3Dihub>. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000669.
- [10] TESTA J R, CHEUNG M, PEI J, *et al.* Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(10): 1022-1025. DOI: 10.1038/ng.912.
- [11] YOSHIKAWA Y, SATO A, TSUJIMURA T, *et al.* Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid-type malignant mesothelioma[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(5): 868-874. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02223.x.
- [12] MEYERHOFF R R, YANG C F, SPEICHER P J, *et al.* Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the surveillance, epidemiology, and end results database[J]. *J Surg Res*, 2015, 196(1): 23-32. DOI: 10.1016/j.jss.2015.01.043.
- [13] BERG K B, DACIC S, MILLER C, *et al.* Utility of methylthioadenosine phosphorylase compared with BAP1 immunohistochemistry, and CDKN2A and NF2 fluorescence in situ hybridization in separating reactive mesothelial proliferations from epithelioid malignant mesotheliomas[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2018, 142(12): 1549-1553. DOI: 10.5858/arpa.2018-0273-OA.
- [14] BERG K B, CHURG A M, CHEUNG S, *et al.* Usefulness of methylthioadenosine phosphorylase and BRCA-associated protein 1 immunohistochemistry in the diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology specimens[J]. *Cancer Cytopathol*, 2020, 128(2): 126-132. DOI: 10.1002/cncy.22221.

- [15] LIM E, DARLISON L, EDWARDS J, *et al.* Mesothelioma and radical surgery 2 (MARS 2): protocol for a multicentre randomised trial comparing (extended) pleurectomy decortication versus no (extended) pleurectomy decortication for patients with malignant pleural mesothelioma[J/OL]. *BMJ Open*, 2020, 10(9): e038892 [2023-12-25]. <https://bmjopen.bmj.com/content/10/9/e038892.long>. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-038892.
- [16] ZALCMAN G, MAZIERES J, MARGERIE J, *et al.* Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the mesothelioma avastin cisplatin pemetrexed study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10026): 1405-1414. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)01238-6.
- [17] PETERS S, SCHERPEREEL A, CORNELISSEN R, *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(5): 488-499. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.01.074.
- [18] CHAMPIAT S, TSELIKAS L, FARHANE S, *et al.* Intratumoral immunotherapy: from trial design to clinical practice[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(3): 665-679. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0473.
- [19] SHEVTSOV M, SATO H, MULTHOFF G, *et al.* Novel approaches to improve the efficacy of immuno-radiotherapy[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 156[2023-12-25]. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2019.00156/full>. DOI: 10.3389/fonc.2019.00156.
- [20] MCLAUGHLIN M, PATIN E C, PEDERSEN M, *et al.* Inflammatory microenvironment remodelling by tumour cells after radiotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(4): 203-217. DOI: 10.1038/s41568-020-0246-1.
- [21] DENG L, LIANG H, BURNETTE B, *et al.* Radiation and anti-PD-L1 antibody combinatorial therapy induces T cell-mediated depletion of myeloid-derived suppressor cells and tumor regression[J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3: e28499. DOI: 10.4161/onci.28499.
- [22] DOVEDI S J, ADLARD A L, LIPOWSKA-BHALLA G, *et al.* Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19): 5458-5468. DOI: 10.1158/0008-5472.Can-14-1258.
- [23] DU S S, CHEN G W, YANG P, *et al.* Radiation therapy promotes hepatocellular carcinoma immune cloaking via PD-L1 upregulation induced by cGAS-STING activation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 112(5): 1243-1255. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.12.162.
- [24] KIM K J, KIM J H, LEE S J, *et al.* Radiation improves antitumor effect of immune checkpoint inhibitor in murine hepatocellular carcinoma model[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25): 41242-41255. DOI: 10.18632/oncotarget.17168.
- [25] WANG X, SCHOENHALS J E, LI A, *et al.* Suppression of type I IFN signaling in tumors mediates resistance to Anti-PD-1 treatment that can be overcome by radiotherapy[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(4): 839-850. DOI: 10.1158/0008-5472.Can-15-3142.
- [26] 戴娟娟, 刘宝瑞, 李茹恬. 瘤内免疫注射联合放疗用于肿瘤治疗的研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50(6): 549-555. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2023.22.1487.
- [27] JIN S W, LEE G H, JANG M J, *et al.* Immunomodulatory activity of lactococcus lactis GCWB1176 in cyclophosphamide-induced immunosuppression model[J/OL]. *Microorganisms*, 2020, 8(8):1175 [2023-12-25]. <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/8/1175>. DOI: 10.3390/microorganisms8081175.
- [28] KOSAKA A, YAN H, OHASHI S, *et al.* Lactococcus lactis subsp. cremoris FC triggers IFN- $\gamma$  production from NK and T cells via IL-12 and IL-18[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(4): 729-733. DOI: 10.1016/j.intimp.2012.10.007.
- [29] ZHU J, KE Y, LIU Q, *et al.* Engineered Lactococcus lactis secreting Flt3L and OX40 ligand for *in situ* vaccination-based cancer immunotherapy[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7466[2023-12-25]. <https://www.nature.com/articles/s41467-022-35130-7>. DOI: 10.1038/s41467-022-35130-7.
- [30] MADONDO M T, QUINN M, PLEBANSKI M. Low dose cyclophosphamide: mechanisms of T cell modulation[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 42: 3-9. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.11.005.

[收稿日期] 2023-10-22

[修回日期] 2024-02-18

[本文编辑] 郁晓路