

非甾体类抗炎药对非小细胞肺癌免疫治疗疗效、毒性及预后的影响*

曾婷 袁志平 刘阳 王昌平 林川

(宜宾市第一人民医院肿瘤中心, 四川 宜宾 644000)

【摘要】 目的 探索使用非甾体类抗炎药(NSAIDs)对非小细胞肺癌免疫治疗疗效、毒性及预后的影响。方法 回顾性分析 2019 年 1 月—2021 年 3 月于本院就诊的接受过免疫治疗的 165 例局晚期非小细胞肺癌患者临床资料,按照肿瘤免疫前或后 42 天内是否使用非甾体类抗炎药分为 NSAIDs 组 79 例与 Non-NSAIDs 组 86 例,对比两组患者的客观缓解率(ORR)及疾病控制率(DCR),以 Kaplan-Meier 法计算总生存(OS)及无进展生存(PFS),COX 比例风险回归模型对患者预后因素进行单变量和多变量分析。结果 使用 NSAIDs 患者 ORR 高于未使用 NSAIDs 患者(73.40% vs 58.10%, $P=0.039$),两组患者 DCR 无统计学差异(96.20% vs 93.00%, $P=0.369$)。两组患者 3 级以上免疫相关毒副反应发生率无差异(2.50% vs 4.70%, $P=0.683$)。使用 NSAIDs 患者中位 PFS(16 个月 vs 15 个月, $P=0.021$)及 OS(25 个月 vs 21 个月, $P=0.027$)均高于未使用 NSAIDs 患者。单变量及多变量分析均提示是否使用 NSAIDs 是接受免疫治疗局晚期非小细胞肺癌患者 OS 及 PFS 的影响因素。结论 在接受免疫治疗的非小细胞肺癌患者中,使用 NSAIDs 患者有更高客观缓解率,使用 NSAIDs 是接受免疫治疗非小细胞肺癌患者的良好预后因素。

【关键词】 非甾体类抗炎药;肺癌;免疫治疗;疗效;预后

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.01.021

Impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the efficacy, toxicity and prognosis of immunotherapy in non-small lung cancer

ZENG Ting, YUAN Zhiping, LIU Yang, WANG Changping, LIN Chuan

(Cancer Center, The First People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, Sichuan, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on clinical efficacy, toxicity and prognosis in non-small cell lung cancer after immunotherapy. **Methods** The clinical data of patients with advanced non-small cell lung cancer who received immunotherapy in our hospital from January 2019 to March 2021 were retrospectively analyzed. Patients were divided into NSAIDs group ($n=79$) and Non-NSAIDs group ($n=86$) according to whether NSAIDs were used within 42 days before or after immunotherapy. Objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) were compared between the two groups. Kaplan-Meier method was used to calculate overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). Univariate and multivariate analyses of prognostic factors were performed by COX proportional hazard regression model. **Results** The ORR of patients in NSAIDs group was higher than that patients in Non-NSAIDs group (73.40% vs 58.10%, $P=0.039$), and there was no difference in DCR between the two groups (96.20% vs 93.00%, $P=0.369$). There was no difference in the incidence of grade 3 or higher immune-related adverse events between the two groups (2.50%, vs 4.70%, $P=0.683$). The median PFS (16 months vs 15 months, $P=0.021$) and OS (25 months vs 21 months, $P=0.027$) of patients in NSAIDs group were higher than those in Non-NSAIDs group. Both univariate and multivariate analyses suggested that the use of NSAIDs were factors influencing the OS and PFS of patients with advanced non-small cell lung cancer who received immunotherapy. **Conclusion** Among patients with

基金项目:宜宾市 2023 年卫生健康医学科研项目(2023YW004)

通讯作者:袁志平,主任医师, E-mail: yuanzhiping9@126.com

引用本文:曾婷,袁志平,刘阳,等.非甾体类抗炎药对非小细胞肺癌免疫治疗疗效、毒性及预后的影响[J].西部医学,2025,37(1):109-115. DOI:

10.3969/j.issn.1672-3511.2025.01.021

non-small cell lung cancer receiving immunotherapy, patients using NSAIDs had a higher objective response rate. NSAIDs is good prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer after immunotherapy.

【Key words】 NSAIDs; Lung Cancer; Immunotherapy; Efficacy; Prognosis

肺癌是全世界常见恶性肿瘤之一,2020 年全球肺癌新发病例为 112 895 例,死亡病例数为 35 137 例,发病率居第 2 位,死亡率居第 1 位^[1]。免疫检查点抑制剂的使用是肿瘤学领域一个革命性的里程碑,基于 KEYNOTE-024、KEYNOTE-042、KEYNOTE-189 等大型临床研究结果,以抗 PD-1 及 PD-L1 为代表的免疫检查点抑制剂已广泛运用于肺癌免疫治疗中^[2-4]。目前认为影响免疫检查点抑制剂疗效的因素众多,诸如患者性别、年龄、肠道微生物环境等^[5-6]。疼痛是癌症患者最常见症状之一,严重影响患者生活质量,非甾体类抗炎药(Nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)单独或联合弱阿片类药物是中至重度癌痛患者一线止痛方案^[7]。有研究发现 NSAIDs 可抑制免疫细胞的增殖和 T 细胞依赖性的抗体反应,减弱免疫检查点抑制剂疗效^[8]。也有学者认为环氧化酶有驱动肿瘤生长的作用,使用 NSAIDs 联合程序性死亡受体(Programmed cell death-1, PD-1)抑制剂可抑制肿瘤细胞生长,提高免疫治疗疗效。但上述研究均基于细胞实验及动物实验,目前尚缺乏该方面的临床研究。本研究回顾性对比分析使用 NSAIDs 与未使用 NSAIDs 的肺癌患者免疫治疗疗效及远期预后,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2019 年 1 月—2021 年 3 月于本院接受免疫治疗的非小细胞肺癌 324 例,选符合纳入标准、资料完整的 165 例非小细胞肺癌患者的临床资料进行回顾性研究。纳入标准:①经病理组织学检查确诊为非小细胞肺癌。②年龄 ≥ 18 岁。③ III b~IV 期。④接受免疫治疗至少 4 周期。⑤具有可评估病灶。⑥经 2 周期治疗后至少 1 次疗效评估。排除标准:①合并两种及以上恶性肿瘤。②术后辅助免疫治疗。③术前新辅助免疫治疗。④3 个月内失访。在行肿瘤免疫之前或之后 42 d 内使用 NSAIDs(包括阿司匹林、对乙酰氨基酚、塞来昔布、布洛芬、吲哚美辛、洛索洛芬、氟比洛芬等)患者被纳入 NSAIDs 组 79 例,其余患者被纳入 Non-NSAIDs 组 86 例。本研究经本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 治疗方案 所有患者均接受 4 周期及以上抗 PD-1 治疗,使用帕博利珠单抗 19 例,替雷利珠单抗 62 例,卡瑞利珠单抗 60 例,信迪利单抗 24 例。其中 152 例患者联合化疗,腺癌患者使用培美曲塞联合铂

类 4~6 周期,鳞癌患者使用紫杉醇联合铂类 4~6 周期。92 例患者联合放疗,放疗采用调强技术,放疗剂量 60 Gy,2 Gy/f。

1.3 疗效评估 采用 2017 版肿瘤免疫治疗相关疗效评价标准评估近期疗效^[9]。客观缓解率(ORR)=[完全缓解数(CR)+部分缓解数(PR)]/总例数 $\times 100\%$,疾病控制率(DCR)=[CR+PR+病变稳定数(SD)]/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 随访 通过查看患者住院病历、门诊资料或以电话方式随访,随访至 2023 年 12 月 1 日,无进展生存(Progression-free survival, PFS)定义为从治疗开始日期至疾病进展、死亡或末次随访时间。总生存(Overall survival, OS)定义为从治疗开始日期至死亡或末次随访日期。观察对比两组患者的中位 PFS、中位 OS、1 年、2 年 PFS 率及 OS 率。

1.5 毒副反应 免疫相关毒性评价标准及分级参照 ESMO 2022 版免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南^[10]。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料用率(%)描述,采用 χ^2 检验。以 Kaplan-Meier 法计算 OS 及 PFS,采用 Log-rank 检验对比两组患者 OS 及 PFS。Cox 比例风险回归用于 PFS 和 OS 单变量分析和多变量分析,并以 95% 的置信区间(CI)计算疾病进展和死亡的风险比(HR)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 患者年龄 29~87 岁(中位年龄 61 岁),其中男性 133 例,女性 32 例;腺癌 81 例,鳞癌 84 例;III b 期 47 例,IV 期 118 例。两组患者基线资料比较无统计学差异($P > 0.05$),见表 1。

2.2 近期疗效 NSAIDs 组患者与 Non-NSAIDs 组患者 ORR 分别为 73.40%与 58.10%($P = 0.039$),DCR 分别为 96.20%与 93.00%($P = 0.369$),见表 2。

2.3 毒副反应 未使用 NSAIDs 患者中 7 例出现免疫性肺炎(1~2 级 5 例,3 级 2 例),免疫性肝损伤 4 例(均为 1~2 级),甲减 5 例(均为 1~2 级),免疫相关性皮炎 2 例(2 级 1 例,3 级 1 例),3 级免疫相关性肠 1 例。使用 NSAIDs 患者中免疫性肺炎 4 例(1~2 级 3 例,3 级 1 例),免疫性肝损伤 4 例(1~2 级 3 例,4 级 1 例),甲状腺功能减退 7 例(均为 1~2 级),2 级免疫相

表 1 两组患者基线资料比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Comparison of general data between the two groups

	Non-NSAIDs($n=86$)	NSAIDs($n=79$)	<i>P</i>
性别			0.789
男	70(81.4)	63(79.7)	
女	16(18.6)	16(20.3)	
年龄(岁)			0.977
<60	39(45.3)	36(45.6)	
≥60	47(54.7)	43(54.4)	
ECOG(分)			0.378
0~1	60(69.8)	50(63.3)	
2	26(30.2)	29(36.7)	
PD-L1(%)			0.764
1~<20	10(11.6)	14(17.7)	
20~50	45(52.3)	42(53.2)	
≥50	31(36.1)	23(29.1)	
吸烟			0.542
是	53(61.6)	45(59.4)	
否	33(38.4)	34(40.6)	
饮酒			0.688
是	29(33.7)	29(36.7)	
否	57(66.3)	50(63.3)	
直径(cm)			0.765
<5	47(54.7)	45(57.0)	
≥5	39(45.3)	34(43.0)	
病理类型			0.289
鳞癌	44(51.2)	40(50.6)	
腺癌	42(48.8)	39(49.4)	
分期			0.864
III b	24(27.9)	23(29.1)	
IV	62(72.1)	56(70.9)	
基础病			0.254
有	37(43.0)	41(51.9)	
无	49(57.0)	38(48.1)	
放疗			0.520
是	50(58.1)	42(53.2)	
否	36(41.9)	37(46.8)	
化疗			0.479
是	78(90.7)	74(93.7)	
否	8(9.3)	5(6.3)	
PD-1 抑制剂			0.986
帕博利珠单抗	10(11.6)	10(12.7)	
替雷利珠单抗	31(36.0)	30(38.0)	
卡瑞利珠单抗	34(39.5)	30(38.0)	
信迪利单抗	11(12.8)	9(11.4)	

表 2 两组患者的临床疗效

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups

	Non-NSAIDs($n=86$)	NSAIDs($n=79$)
完全缓解数(CR)	1	2
部分缓解数(PR)	49	56
病变稳定数(SD)	30	18
病变进展数(PD)	6	3

关性皮炎 1 例。Non-NSAIDs 组及 NSAIDs 组患者免疫相关毒性发生率分别为 22.10% 及 20.30% ($P=0.773$)。3 级及以上毒性发生率 4.70% 及 2.5% ($P=0.683$)。

2.4 远期预后 Non-NSAIDs 组与 NSAIDs 组 1 年 PFS 率分别为 68.40% 和 73.40%，2 年 PFS 率分别为 11.30% 和 30.40%，中位 PFS 分别为 15 个月 vs 16 个月 ($P=0.021$)，见图 1。两组患者 3 年 OS 率分别为 22.10% 及 42.20%，中位 OS 分别为 21 个月 vs 25 个月 ($P=0.027$)，见图 2。单变量及多变量分析均提示是否使用 NSAIDs 与患者 PFS 有关(单变量分析： $P=0.026$ ；多变量分析： $P=0.039$)。单变量分析结果显示患者是否吸烟、ECOG 评分、临床分期与患者 PFS 有关，多因素分析提示是否吸烟及 ECOG 评分是 PFS 的独立影响因素(均 $P<0.05$)，见表 3。单变量及多变量分析均提示是否使用 NSAIDs 影响患者 OS (单变量分析： $P=0.030$ ；多变量分析： $P=0.048$)。单变量分析结果显示患者年龄、ECOG 评分与患者 OS 有关，多因素分析提示 ECOG 评分是患者 OS 的独立影响因素(均 $P<0.05$)，见表 4。

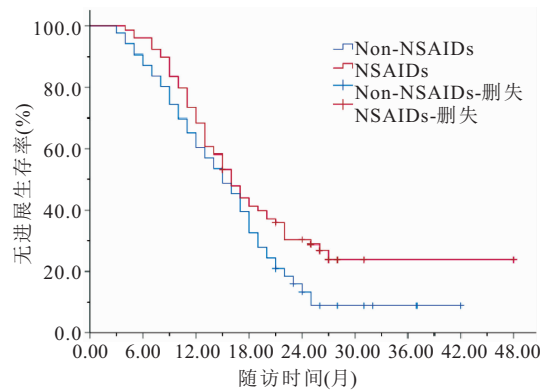


图 1 两组患者 PFS 的生存分析

Figure 1 PFS curve of patients in the two group

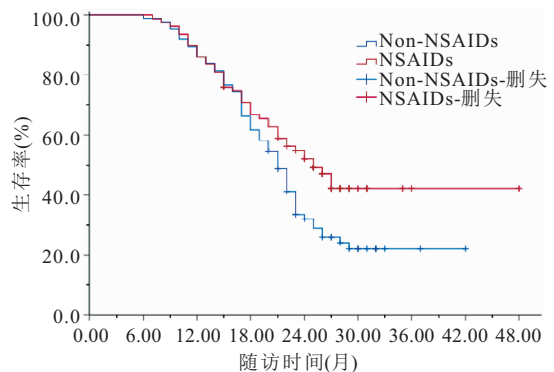


图 2 两组患者 OS 的生存分析

Figure 2 OS curve of patients in the two group

3 讨论

免疫治疗已广泛应用于以肺癌为代表的各种恶性肿瘤中，但其疗效尚不尽人意，免疫治疗相关毒性及耐药仍是该领域的重大挑战之一。目前关于肿瘤免疫治疗疗效影响因素众多，主要与癌种、肿瘤突变

表 3 两组患者 PFS 的单变量和多变量分析

Table 3 Univariate and multivariate analysis of PFS in the two groups

特征	单变量分析			多变量分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄(岁)						
<60 vs ≥60	0.766	0.542~1.082	0.131	1.008	0.693~1.465	0.968
性别						
男 vs 女	1.066	0.685~1.660	0.777			
PD-L1						
1%~49% vs ≥50%	1.015	0.706~1.459	0.936			
吸烟						
否 vs 是	0.689	0.483~0.982	0.040	0.662	0.455~0.963	0.031
ECOG(分)						
0~1 vs 2	0.384	0.269~0.548	<0.001	0.431	0.295~0.631	<0.001
分期						
III b vs IV	0.566	0.377~0.851	0.006	0.687	0.450~1.048	0.082
病理						
腺癌 vs 鳞癌	1.169	0.833~1.642	0.367			
饮酒						
否 vs 是	0.780	0.548~1.110	0.167			
基础病						
无 vs 有	1.031	0.734~1.448	0.862			
放疗						
无 vs 有	0.955	0.679~1.344	0.793			
化疗						
无 vs 有	1.197	0.645~2.220	0.568			
最大径(cm)						
<5 vs ≥5	1.199	0.851~1.690	0.299			
NSAIDS						
否 vs 是	1.478	1.047~2.085	0.026	1.444	1.019~2.046	0.039
PD-1 抑制剂						
帕博利珠 vs 替雷利珠	1.011	0.523~1.952	0.975			
帕博利珠 vs 卡瑞丽珠	0.607	0.357~1.034	0.066			
帕博利珠 vs 信迪利	0.884	0.529~1.474	0.635			

表 4 两组患者 OS 的单变量和多变量分析

Table 4 Univariate and multivariate analysis of OS in the two groups

特征	单变量分析			多变量分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄(岁)						
<60 vs ≥60	0.582	0.392~0.865	0.007	0.737	0.484~1.121	0.154
性别						
男 vs 女	1.032	0.639~1.666	0.897			
PD-L1						
1%~49% vs ≥50%	1.113	0.734~1.687	0.616			
吸烟						
否 vs 是	0.710	0.477~1.056	0.091	0.790	0.526~1.187	0.256
ECOG(分)						
0~1 vs 2	0.361	0.245~0.531	<0.001	0.376	0.249~0.540	<0.001
分期						
III b vs IV	0.667	0.420~1.060	0.087	0.829	0.511~1.346	0.256
病理						
腺 vs 鳞	0.955	0.651~1.401	0.812			
饮酒						
否 vs 是	0.840	0.562~1.256	0.397			
基础病						
无 vs 有	1.044	0.710~1.533	0.828			
放疗						
无 vs 有	0.999	0.680~1.46	0.995			
化疗						
无 vs 有	1.243	0.627~2.463	0.545			
最大径(cm)						
<5 vs ≥5	1.245	0.845~1.835	0.266			
NSAIDS						
否 vs 是	1.537	1.038~2.274	0.030	1.485	1.004~2.196	0.048
PD-1 抑制剂						
帕博利珠 vs 替雷利珠	1.287	0.617~2.681	0.501			
帕博利珠 vs 卡瑞丽珠	0.773	0.427~1.397	0.773			
帕博利珠 vs 信迪利	0.870	0.488~1.552	0.870			

负荷、PD-L1 表达水平、肿瘤微环境等多因素有关^[11]。目前药物对免疫检查点抑制剂疗效的影响方面成为国内外研究热点,其中关于糖皮质激素在免疫治疗中的作用研究甚多,其广泛应用于肿瘤化疗中止吐、减轻脑水肿及治疗免疫相关毒性。研究表明,癌症患者在接受免疫治疗过程中使用糖皮质激素会降低总生存率,但仅使用糖皮质激素治疗免疫相关毒性反应是不会影响总体疗效^[12]。有回顾性研究结果显示,抗生素及质子泵抑制剂的使用可影响肿瘤免疫治疗疗效^[13-14]。

作为传统的抗炎药,NSAIDs 通过抑制中枢的前列腺素合成从而发挥解热、镇痛、抗炎、抗风湿的作用,广泛运用于各种感染性疾病、风湿免疫疾病的治疗中。炎症是癌症一种重要标志,恶性肿瘤细胞通常与其他炎症条件相似的免疫细胞包围,故有研究认为 NSAIDs 与抗肿瘤治疗具有相关性^[15]。目前关于 NSAIDs 与肿瘤免疫治疗研究较多的药物主要是阿司匹林、对乙酰氨基酚、塞来昔布等,癌种主要包括恶性黑色素瘤、肾癌及肝癌等。多数研究认为 NSAIDs 与免疫检查点抑制剂有协同作用,少数认为前者会抑制后者治疗效果,但目前研究多为细胞实验或动物实验。Sebastian 等^[16]从退伍军人健康管理局数据库中提取 3 634 例接受免疫治疗非小细胞肺癌患者资料,其中 2 336 例患者在使用免疫检查点抑制剂 90 d 内接受过 NSAIDs 治疗,其余患者未接受 NSAIDs 治疗,多因素分析显示使用 NSAIDs 的患者具有更好的远期生存。Lei 等^[17]在其实验中发现,阿司匹林可通过诱导免疫原性细胞死亡从而增加结肠癌患者免疫治疗疗效。张宜翔等^[18]在其实验中发现阿司匹林可通过细胞内 TAZ 转录共刺激因子将 PD-L1 启动子灭活,从而降低肺癌中 PD-L1 的 mRNA 和蛋白的表达水平,抑制肺癌细胞生长。一项研究结果显示经过阿司匹林处理的卵巢癌细胞其 PD-L1 表达水平下调,其认为阿司匹林有增强抗 PD-L1 疗效的作用^[19]。在 Faruk 等^[20]的实验中观察到在大鼠结肠癌模型中,与单独使用 FOLFOX 相比,使用阿司匹林联合 FOLFOX 后肿瘤细胞中 BiRCT/Livin 表达降低,PD-L1 重新激活,认为阿司匹林会降低免疫检查点抑制剂疗效。2022 年美国卢克大学做了一项关于阿司匹林与非小细胞肺癌免疫治疗疗效相关性临床研究,共纳入 500 例患者,结果显示使用阿司匹林患者具有更高的 CR 率及更低的 PD 率,但对 OS 无影响^[21]。基于阿司匹林在肿瘤免疫治疗中作用的不确定性,Hamada 等^[22]对此做了进一步研究,结果显示阿司匹林在 CD274 低表达肿瘤中可增强免疫治疗效果,而在 CD274 高表达

肿瘤中不起作用。学者认为塞来昔布可增强肿瘤细胞对抗 PD-1 药物的敏感性,主要机制与其下调 Tregs 细胞表达有关。李永奎等^[23]在实验中使用塞来昔布联合抗 PD-1 治疗荷瘤小鼠,结果显示塞来昔布可增加抗 PD-1 治疗效果。Yamaguchi 等^[24]也在其研究中指出,在恶性胶质瘤小鼠模型中,塞来昔布通过 FKBP5 途径下调 PD-L1 增强了抗 PD-1 药物的抗肿瘤作用。Raaijmakers 等^[25]在实验中观察到 NSAIDs 可影响树突状细胞功能从而影响 T 细胞免疫中抗原呈递、共刺激因子表达、细胞因子产生 3 个关键环节,进而影响肿瘤免疫治疗疗效。多项研究表明对乙酰氨基酚是影响肿瘤免疫治疗疗效的不利因素,在 2022 年 5 月在美国发表的《肿瘤学年鉴》中指出癌症患者服用对乙酰氨基酚很大程度上降低肿瘤免疫治疗疗效^[26]。Berraondo 等^[27]在研究中也提出对乙酰氨基酚不利于肿瘤的免疫治疗。Nelli 等^[28]研究结果显示对乙酰氨基酚是晚期非小细胞肺癌免疫治疗的不良预后影响因素,长时间大剂量口服对乙酰氨基酚会减弱免疫检查点抑制剂在肺癌患者中的疗效,缩短患者 PFS 及 OS。国内外有几项研究认为 NSAIDs 药物对肿瘤免疫治疗无相关性。Wang 等^[29]回顾性分析 330 例行抗 PD-1 治疗的恶性黑色素瘤患者临床资料,使用 NSAIDs 与未使用 NSAIDs 患者的 ORR (43.4% vs 41.3%, $P=0.71$), OS (中位 OS: 25.7 vs 27.3 月, $P=0.58$) 及 PFS (中位 PFS: 8.5 vs 5.2 月, $P=0.054$) 均无统计学差异。Kanai 等^[30]也在其研究中指出 NSAIDs 的使用不会增加也不会降低肺癌免疫治疗疗效。张永超等^[31]在一项 Meta 分析中指出 NSAIDs、 β 受体阻滞剂及二甲双胍与免疫检查点抑制剂临床疗效无相关性。李芮宁等^[32]在一项回顾性临床研究中对 NSAIDs 在肝癌免疫治疗中的作用进行单因素及多因素分析,结果显示 NSAIDs 对肝癌免疫治疗的 DCR、PFS 及 OS 均无影响。

本研究中使用 NSAIDs 非小细胞肺癌患者 ORR 高于未使用 NSAIDs 患者,与过往研究结果相一致,且本研究中使用阿司匹林 50 例,塞来昔布 16 例,氟比洛芬 7 例,对乙酰氨基酚仅 6 例,结果与阿司匹林及塞来昔布所占比高有关。NSAIDs 组的 DCR 有高于 Non-NSAIDs 组的趋势,但差异无统计学意义 (96.20% vs 93.00%, $P=0.369$),与样本含量不足有关。既往文献中多数研究未对患者 OS 及 PFS 进行分析对比,即使少数研究机构对比了使用 NSAIDs 及未使用 NSAID 患者免疫治疗后的 OS 及 PFS,但均得到阴性结果。本研究中单变量及多变量分析均显示使用 NSAIDs 非小细胞肺癌患者的 PFS 及 OS 较未

使用 NSAIDs 患者有优势,提示 NSAIDs 是局晚期非小细胞肺癌免疫治疗预后的影响因素,值得在临床上推广应用。从生存曲线图上可以看到两组患者在随访 15 个月前生存曲线无差异,15 个月后两组生存曲线拉开差距,而两组患者 PFS 曲线在 3 个月后就显示出差距,故推断 NSAIDs 药物对 PFS 影响更早。

本研究中单因素及多因素分析均显示有无吸烟史、ECOG 评分、分期与患者 PFS 相关,但多因素分析仅提示 ECOG 评分及有无吸烟史是 PFS 的影响因素,分期不是 PFS 的影响因素,这与样本含量少及临床分期比例不等有关(Ⅲ b 期 47 例,Ⅳ 期 118 例),与过往研究结果一致。本研究中单因素分析提示患者年龄、ECOG 评分与患者 OS 有关,多因素分析提示仅 ECOG 评分是 OS 的影响因素,而年龄、分期、有无吸烟史、PD-L1 表达水平与 OS 不相关^[33],与过往研究结果不一致,这与 ECOG 评分比例、PD-L1 表达分组比例及样本含量不足及失访率高有关。

本研究中两组患者免疫相关不良反应事件发生率及 3 级及以上不良反应发生率均无差异,常见免疫相关不良反应主要包括甲状腺功能减退、肝功能损害及免疫性肺炎,仅 1 例患者死于免疫相关性肺炎,药物耐受性良好,与过往研究一致^[4]。但本研究为回顾性、单中心临床研究,样本含量少,失访率高,Non-NSAIDs 组患者 24 个月内 6 例(6.98%)患者失访,NSAIDs 组患者 24 个月内 5 例(6.33%)患者失访,故对研究结果造成一定影响。由于样本含量少,未对 NSAIDs 药物种类进行亚组分析,存在一定误差。针对这一结论还需要前瞻性、多中心、大样本的临床研究来证实。

4 结论

本研究结果显示使用 NSAIDs 非小细胞肺癌免疫治疗疗效优于未使用 NSAIDs 患者,NSAIDs 是局晚期非小细胞肺癌免疫治疗的良好预后因素,值得在临床上推广使用。

【参考文献】

- [1] CAO W, CHEN H D, YU Y W, *et al.* Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J*, 2021, 134(7): 783-791.
- [2] GARASSINO M C, GADGEEL S, ESTEBAN E, *et al.* Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): 387-397.
- [3] LI F T, DONG X F. Pembrolizumab provides long-term survival benefits in advanced non-small cell lung cancer: the 5-year outcomes of the KEYNOTE-024 trial[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(23): 3085-3087.
- [4] MOK T S K, WU Y L, KUDABA I, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819-1830.
- [5] CONFORTI F, PALA L, BAGNARDI V, *et al.* Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(6): 737-746.
- [6] ROVIELLO G, IANNONE L F, BERSANELLI M, *et al.* The gut microbiome and efficacy of cancer immunotherapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 231: 107973.
- [7] RUMACK B H, BATEMAN D N. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future[J]. *Clin Toxicol*, 2012, 50(2): 91-98.
- [8] BESEDE A, MARABELLE A, GUÉGAN J P, *et al.* Impact of acetaminophen on the efficacy of immunotherapy in cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(9): 909-915.
- [9] SEYMOUR L, BOGAERTS J, PERRONE A, *et al.* iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143-e152.
- [10] HAANEN J, OBEID M, SPAIN L, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: esmo clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(12): 1217-1238.
- [11] PAN J M, LIU H Z, LI S R, *et al.* The critical role of serum thymidine kinase 1(STK1) in predicting prognosis for immunotherapy in T4 stage lung squamous cell carcinoma[J]. *Heliyon*, 2023, 9(3): e14129.
- [12] HUSSAIN N, NAEEM M, PINATO D J. Concomitant medications and immune checkpoint inhibitor therapy for cancer: causation or association? [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(1): 55-61.
- [13] DEROSA L, ROUTY B, DESILETS A, *et al.* Microbiota-centered interventions: the next breakthrough in immuno-oncology? [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(10): 2396-2412.
- [14] CHALABI M, CARDONA A, NAGARKAR D R, *et al.* Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton pump inhibitors: pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(4): 525-531.
- [15] COUSSENS L M, ZITVOGEL L, PALUCKA A K. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? [J]. *Science*, 2013, 339(6117): 286-291.
- [16] SEBASTIAN N T, STOKES W A, BEHERA M, *et al.* The association of improved overall survival with NSAIDs in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors[J]. *Clin Lung Cancer*, 2023, 24(3): 287-294.
- [17] LEI J, ZHOU Z H, FANG J L, *et al.* Aspirin induces immunogenic cell death and enhances cancer immunotherapy in colorectal

- cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110350.
- [18] ZHANG Y X, LV C S, DONG Y, *et al.* Aspirin-targeted PD-L1 in lung cancer growth inhibition[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(6): 1587-1593.
- [19] XIAO X Y, ZENG S T, LI Y Y, *et al.* Aspirin suppressed PD-L1 expression through suppressing KAT5 and subsequently inhibited PD-1 and PD-L1 signaling to attenuate OC development [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 4664651.
- [20] FARUK M, IBRAHIM S, AMINU S M, *et al.* Prognostic significance of BIRC7/Livin, Bcl-2, p53, Annexin V, PD-L1, DARC, MSH2 and PMS2 in colorectal cancer treated with FOLFOX chemotherapy with or without aspirin [J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0245581.
- [21] AIAD M, TAHIR A, FRESCO K, *et al.* Does the combined use of aspirin and immunotherapy result in better outcomes in non-small cell lung cancer than immunotherapy alone? [J]. *Cureus*, 2022, 14(6): e25891.
- [22] HAMADA T, GIANNAKIS M, OGINO S. Aspirin in the era of immunotherapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 73370-73371.
- [23] LI Y K, FANG M, ZHANG J, *et al.* Hydrogel dual delivered celecoxib and anti-PD-1 synergistically improve antitumor immunity[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(2): e1074374.
- [24] YAMAGUCHI I, NAKAJIMA K, SHONO K, *et al.* Down-regulation of PD-L1 via FKBP5 by celecoxib augments antitumor effects of PD-1 blockade in a malignant glioma model[J]. *Neurooncol Adv*, 2020, 2(1): vdz058.
- [25] RAAIJMAKERS T K, VAN DEN BIJGAART R J E, SCHEFFER G J, *et al.* NSAIDs affect dendritic cell cytokine production [J]. *PLoS One*, 2022, 17(10): e0275906.
- [26] NAJEEBULLAH, ALI M A, NAVEED R, *et al.* Acetaminophen: a hazard to immunotherapy[J]. *Ann Med Surg*, 2022, 80: 104272.
- [27] BERRAONDO P, SULLIVAN R J. The deleterious effect of acetaminophen in cancer immunotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(9): 855-856.
- [28] NELLI F, VIRTUOSO A, GIANNARELLI D, *et al.* Effects of acetaminophen exposure on outcomes of patients receiving immune checkpoint inhibitors for advanced non-small-cell lung cancer: a propensity score-matched analysis[J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(9): 8117-8133.
- [29] WANG D Y, MCQUADE J L, RAI R R, *et al.* The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, beta blockers, and metformin on the efficacy of anti-PD-1 therapy in advanced melanoma[J]. *Oncologist*, 2020, 25(3): e602-e605.
- [30] KANAI O, ITO T, SAITO Z, *et al.* Effect of cyclooxygenase inhibitor use on immunotherapy efficacy in non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(6): 949-957.
- [31] ZHANG Y C, CHEN H L, CHEN S S, *et al.* The effect of concomitant use of statins, NSAIDs, low-dose aspirin, metformin and beta-blockers on outcomes in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1957605.
- [32] LI R, HUANG C, HONG C, *et al.* Impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on efficacy of anti-PD-1 therapy for primary liver cancer[J]. *J South Med Univ*, 2022, 42(5): 698-704.
- [33] 叶炳南, 谢石兰. 替雷利珠单抗联合化疗对非小细胞肺癌的疗效及影响因素[J]. *实用中西医结合临床*, 2022, 22(24): 91-93, 120.
(收稿日期: 2024-01-22; 修回日期: 2024-03-18; 编辑: 张翰林)

(上接第 108 页)

- [12] RECK M, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, HUI R, CSOSZI T, FULOP A, *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833.
- [13] HERSOM M, JORGENSEN J T. Companion and Complementary Diagnostics Focus on PD-L1 Expression Assays for PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(1): 9-16.
- [14] HIRSCH F R, MCELHINNY A, STANFORTH D, *et al.* PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2): 208-222.
- [15] TSAO M S, KERR K M, KOCKX M, *et al.* PDL1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(9): 1302-1311.
- [16] SHUO, HUA-XIANG, CHUN-TAO, *et al.* Angiogenesis in pancreatic cancer: current research status and clinical implications [J]. *Nature*, 2019, Feb; 22(1): 15-36.
- [17] KAMMERTOENS T, FRIESE C, ARINA A, *et al.* Tumour ischaemia by in-terferon- γ resembles physiological blood vessel regression [J]. *Nature*, 2017, 545(7652): 98-102.
- [18] SHIBAKI R, MURAKAMI S, SHINNO Y, *et al.* Predictive value of serum VEGF levels for elderly patients or for patients with poor performance status receiving anti-PD-1 antibody therapy for advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2020, 69(7): 1229-1236.
- [19] TOZUKA T, YANAGITANI N, SAKAMOTO H, *et al.* Association between continuous decrease of plasma VEGF-A levels and the efficacy of chemotherapy in combination with anti-programmed cell death 1 antibody in non-small cell lung cancer patients [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2020, 25: 100249.
- [20] SUENAGA M, CAO S, ZHANG W, *et al.* Genetic variants in CCL5 and CCR5 genes and serum VEGF-A levels predict efficacy of bevacizumab in metastatic colorectal cancer patients [J]. *International Journal of Cancer*, 2019, 15; 144(10): 2567-2577.
- [21] 杨扬, 樊美荣, 王鲁, 等. 血清 VEGF 对非小细胞肺癌患者治疗疗效评估的指导意义 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(8): 6-7.
(收稿日期: 2023-12-08; 修回日期: 2024-03-13; 编辑: 张翰林)