

## 呼吸系统疾病多学科研究专题

糖皮质激素对免疫检查点抑制剂治疗  
非小细胞肺癌临床效果的影响

郭怀娟, 茅静贤, 王佳欣, 严雪冰, 王颖

(扬州大学附属医院 肿瘤科, 江苏 扬州, 225000)

**摘要:** **目的** 评估糖皮质激素(GC)对免疫检查点抑制剂(ICI)治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)临床效果的影响。**方法** 回顾性分析扬州大学附属医院接受 ICI 治疗的 131 例晚期 NSCLC 患者的临床资料,根据患者在 ICI 治疗前后 3 个月内是否使用 GC 类药物( $\geq 10$  mg/d 泼尼松或等效 GC)分为 GC 组( $n=79$ )与 Non-GC 组( $n=52$ )。GC 组根据 GC 用途不同分为非肿瘤症状相关组、肿瘤症状相关组、免疫相关不良事件(irAEs)组及化疗前预处理组。分析 GC 使用与患者一般临床特征的相关性。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 GC 使用对患者总生存期(OS)及无进展生存期(PFS)的影响。采用单因素和多因素 Cox 风险比例回归模型分析 GC 使用是否为 NSCLC 患者预后的影响因素。**结果** 卡方检验分析显示,GC 使用与患者年龄( $\chi^2=0.180, P=0.672$ )、性别( $\chi^2=3.179, P=0.075$ )、吸烟( $\chi^2=0.579, P=0.447$ )、病理类型( $\chi^2=0.628, P=0.428$ )、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分( $\chi^2=0.074, P=0.785$ )、治疗线数( $\chi^2=1.853, P=0.173$ )无相关性,与治疗策略有相关性( $\chi^2=3.998, P=0.046$ )。GC 组的 OS 及 PFS 短于 Non-GC 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素 Cox 回归分析显示,使用 GC 是晚期 NSCLC 免疫治疗患者 OS( $HR=1.82, P=0.026$ )和 PFS( $HR=1.76, P=0.012$ )的独立影响因素。亚组分析表明,相比于非肿瘤相关症状、irAEs、预处理,肿瘤相关症状患者采用 GC 治疗的 OS( $P=0.006$ )及 PFS( $P=0.011$ )较短。多因素 Cox 回归分析表明,GC 用于治疗肿瘤相关症状是影响 ICI 治疗晚期 NSCLC 患者 OS( $P=0.001$ )及 PFS( $P=0.005$ )的独立危险因素。**结论** GC 的使用与 ICI 治疗晚期 NSCLC 的临床疗效呈负相关,特别是 GC 用于肿瘤相关症状时 ICI 疗效明显降低,因此接受 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者应慎重使用 GC。

**关键词:** 糖皮质激素;非小细胞肺癌;预后;免疫检查点抑制剂;危险因素;单因素分析;多因素分析

中图分类号: R 734.1; R 453.9 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)01-031-07 DOI: 10.7619/jcmp.20223251

Impact of glucocorticoids on clinical efficacy of immune  
checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer

GUO Huaijuan, MAO Jingxian, WANG Jiixin, YAN Xuebing, WANG Ying

(Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225000)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the impact of glucocorticoids (GC) on the clinical efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICI) in treating non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The clinical data of 131 patients with advanced NSCLC who received ICI treatment in the Affiliated Hospital of Yangzhou University were retrospectively analyzed. They were divided into GC group ( $n=79$ ) and non-GC group ( $n=52$ ) according to whether they used GC ( $\geq 10$  mg/d prednisone or equivalent GC) within 3 months before and after ICI treatment or not. The GC group was divided into four subgroups according to the following indications: non-cancer indications group, cancer indications group, immune related adverse events (irAEs) group and pre-chemotherapy treatment group. The correlation between GC usage and the clinical characteristics of patients was analyzed. The Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the impact of GC use on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). The univariate and multivariate analysis based on Cox hazard proportional regression models were used to identify whether GC use was a prognostic factor. **Results** No significant correlations

收稿日期: 2022-11-01

**基金项目:** 国家自然科学基金(81902422);江苏省卫生健康委面上项目(M2020024);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJCX21-1646);江苏省科协青年科技人才托举工程(TJ-2022-022);江苏省扬州市重点研发项目(社会发展)(YZ2020078);扬州大学医学创新转化专项基金临床转化研究项目(AHYZUZHXM 202104)

**通信作者:** 王颖, E-mail: 1506134548@qq.com

were found between GC use and age ( $\chi^2 = 0.180, P = 0.672$ ), gender ( $\chi^2 = 3.179, P = 0.075$ ), smoking ( $\chi^2 = 0.579, P = 0.447$ ), pathological type ( $\chi^2 = 0.628, P = 0.428$ ), the score of United States Eastern Collaborative Group (ECOG) ( $\chi^2 = 0.074, P = 0.785$ ) score and treatment lines ( $\chi^2 = 1.853, P = 0.173$ ), while it was correlated with treatment strategies ( $\chi^2 = 3.998, P = 0.046$ ). The OS and PFS of the GC group were shorter when compared with the non-GC group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The multivariate analysis showed that GC use was an independent influencing factor for OS ( $HR = 1.82, P = 0.026$ ) and PFS ( $HR = 1.76, P = 0.012$ ). The subgroup analysis demonstrated that patients receiving GC for cancer related indications had shorter OS ( $P = 0.006$ ) and PFS ( $P = 0.011$ ) than those receiving GC for non-cancer indications, irAEs, and pre-chemotherapy treatment. The multivariate analysis showed that GC use for cancer related indications was an independent risk factor for OS ( $P = 0.001$ ) and PFS ( $P = 0.005$ ). **Conclusion** The GC use is negatively correlated with the clinical efficacy of ICI in treating patients with advanced NSCLC, especially for those receiving GC for cancer-related indications. GC should be used cautiously in ICI-treated NSCLC patients.

**Key words:** glucocorticoids; non-small cell lung cancer; prognosis; immune checkpoint inhibitor; risk factors; single factor analysis; multifactor analysis

非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见的病理类型<sup>[1-3]</sup>,传统手术、放化疗及靶向治疗等手段的治疗效果不佳。最新研究<sup>[4-5]</sup>表明,免疫检查点抑制剂(ICIs)能够有效改善晚期NSCLC患者的预后。尽管ICI在临床试验及真实世界研究中取得令人满意的成果,但仍有相当一部分患者未能从ICI治疗中获益。ICI疗效受肿瘤表观遗传等内在因素和临床伴随药物等外在因素的影响<sup>[6-7]</sup>。本研究团队发现,抗生素<sup>[8]</sup>、质子泵抑制剂等<sup>[9]</sup>可能在晚期实体肿瘤中降低ICI治疗效果。研究<sup>[10]</sup>表明,糖皮质激素(GC)作为肿瘤治疗中常用伴随药物,可能在NSCLC患者中降低ICI疗效,特别是GC用于癌症相关症状的患者有更高的疾病进展和死亡风险。但也有研究<sup>[11]</sup>表明,GC用于脑转移时对总体生存率无影响。因此,GC对于ICI治疗晚期NSCLC临床效果的影响尚存争议。本研究对131例接受ICI治疗的晚期NSCLC患者进行回顾性分析,进一步明确GC对ICI疗效的影响,为临床GC的精准使用提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年1月—2021年12月在扬州大学附属医院接受ICI治疗的131例晚期NSCLC患者为研究对象。通过电子病历及随访记录收集相关临床信息,主要包括年龄、性别、吸烟、病理类型、美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分、治

疗策略、治疗线数、ICI治疗前后3个月内使用GC( $\geq 10$  mg/d泼尼松或等效GC)的情况、GC用途等。纳入标准:①年龄 $> 18$ 岁者;②经病理组织学证实的NSCLC者;③TNM分期为IV期者;④接受抗程序性死亡受体1(PD-1)或程序性死亡受体配体1(PD-L1)免疫治疗者;⑤具有完整的临床资料者;⑥患者或授权家属知情同意。排除标准:①伴有其他原发恶性肿瘤者;②接受ICI治疗少于2个周期者;③同时接受其他已知影响ICI治疗效果药物(如抗生素)者。纳入的131例患者中, $\leq 65$ 岁50例, $> 65$ 岁81例;女25例,男106例;不吸烟者48例,曾经或现在吸烟者83例;非鳞癌者70例,鳞癌者61例;ECOG评分0~1分者94例,2~3分者37例;单药治疗者18例,联合治疗者113例;一线治疗者47例,二线治疗及以上者84例。该研究通过扬州大学附属医院伦理委员会审批(2022-YKL4-28-001)。根据患者在ICI治疗前后3个月内是否使用GC类药物( $\geq 10$  mg/d泼尼松或等效GC)分为Non-GC组(ICI治疗期间未使用GC, $n = 52$ )与GC组(ICI治疗期间使用GC, $n = 79$ )。

### 1.2 评价指标

通过电话或门诊的形式随访所有患者,时间截至2022年5月31日,患者首次免疫治疗开始时间为研究起点,每3周为1个疗程,6~8周对患者进行1次随访,最后1次随访时间、死亡日期或疾病进展日期为研究终点。肿瘤预后评估指标包括总生存期(OS)及无进展生存期(PFS),其中

OS 定义为从初次使用 ICI 的日期到患者因任何原因死亡或随访截止日期; PFS 定义为初次 ICI 给药日期至临床疾病进展、死亡或者随访截止日期。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 和 GraphPad Prism 8 统计软件分析数据。计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,采用 $\chi^2$ 检验或 Fisher 精确概率法分析 GC 用药情况与患者临床病理特征的关系。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 Log-rank 进行生存检验。通过单因素及多因素 Cox 风险比例回归模型分析影响

患者 OS 及 PFS 的因素,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 GC 使用与患者临床特征的相关性

在 131 例接受 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者中, GC 使用与年龄、性别、吸烟、病理类型、ECOG 评分、治疗线数无相关性( $P > 0.05$ ), 与治疗策略相关( $P = 0.046$ ), 见表 1。

表 1 131 例接受 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者一般临床资料比较[ $n(\%)$ ]

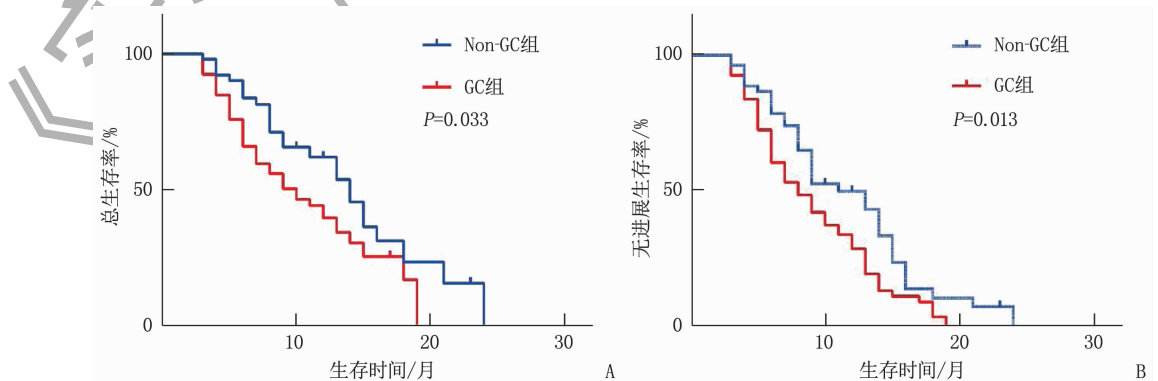
临床特征	分类	例数	Non-GC 组( $n=52$ )	GC 组( $n=79$ )	$\chi^2$	$P$
年龄	≤65 岁	50	21(40.4)	29(36.7)	0.180	0.672
	>65 岁	81	31(59.6)	50(63.3)		
性别	女	25	6(11.5)	19(24.1)	3.179	0.075
	男	106	46(88.5)	60(75.9)		
吸烟	从不	48	17(32.7)	31(39.2)	0.579	0.447
	曾经/现在	83	35	48(60.8)		
病理类型	非鳞癌	70	30(57.7)	40(50.6)	0.628	0.428
	鳞癌	61	22(42.3)	39(49.4)		
ECOG 评分	0~1 分	94	38(73.1)	56(70.9)	0.074	0.785
	2~3 分	37	14(26.9)	23(29.1)		
治疗策略	单药	18	11(21.2)	7(8.9)	3.998	0.046
	联合	113	41(78.8)	72(91.1)		
治疗线数	一线治疗	47	15(28.8)	32(40.5)	1.853	0.173
	二线治疗及以上	84	37(71.2)	47(59.5)		

ECOG: 美国东部肿瘤协作组。

### 2.2 GC 使用对接受 ICI 治疗晚期 NSCLC 患者预后的影响

与 Non-GC 组比较, GC 组 OS( $P = 0.033$ ) 和 PFS( $P = 0.013$ ) 较短, 见图 1。单因素 Cox 回归分析表明, GC 的使用与 ICI 治疗晚期 NSCLC 患者的 OS( $HR = 1.68$ , 95%  $CI$ : 1.02 ~ 2.76,  $P = 0.043$ ) 相关, 而年龄、性别、吸烟、病理类型、ECOG 评分、治疗线数、治疗策略与 OS 无相关性。多因素 Cox 回归分析表明, GC 使用是患者 OS

( $HR = 1.82$ , 95%  $CI$ : 1.07 ~ 3.08,  $P = 0.026$ ) 预后的影响因素, 见表 2。单因素 Cox 回归分析表明, GC 的使用与 ICI 治疗晚期 NSCLC 患者的 PFS( $HR = 1.58$ , 95%  $CI$ : 1.04 ~ 2.40,  $P = 0.031$ ) 相关, 而年龄、性别、吸烟、病理类型、ECOG 评分、治疗线数、治疗策略与 PFS 均无相关性。多因素 Cox 回归分析表明, GC 的使用是影响患者 PFS( $HR = 1.76$ , 95%  $CI$ : 1.13 ~ 2.74,  $P = 0.012$ ) 的因素, 见表 3。



A: OS; B: PFS。

图 1 131 例接受 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者 OS 及 PFS 曲线

表 2 131 例接受 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者 OS 的单因素及多因素分析

变量	参照	单因素			多因素		
		HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄	≤65 岁	1.17	0.72 ~ 1.90	0.531	1.14	0.68 ~ 1.92	0.620
性别	女	1.23	0.67 ~ 2.26	0.502	1.28	0.67 ~ 2.48	0.457
吸烟	无	1.34	0.82 ~ 2.19	0.250	1.40	0.80 ~ 2.43	0.239
病理类型	非鳞癌	1.18	0.74 ~ 1.88	0.498	1.07	0.65 ~ 1.77	0.781
ECOG 评分	0 ~ 1 分	1.73	1.04 ~ 2.88	0.037	1.44	0.83 ~ 2.53	0.199
治疗策略	单药	1.02	0.49 ~ 2.13	0.966	0.91	0.41 ~ 2.05	0.828
治疗线数	一线	1.30	0.79 ~ 2.16	0.303	1.33	0.75 ~ 2.35	0.328
激素使用	否	1.68	1.02 ~ 2.76	0.043	1.82	1.07 ~ 3.08	0.026

表 3 131 例接受 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者 PFS 的单因素及多因素分析

变量	参照	单因素			多因素		
		HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄	≤65 岁	1.17	0.78 ~ 1.75	0.462	1.22	0.79 ~ 1.87	0.376
性别	女	0.97	0.59 ~ 1.59	0.902	0.98	0.57 ~ 1.70	0.952
吸烟	无	1.21	0.81 ~ 1.83	0.353	1.46	0.90 ~ 2.35	0.126
病理类型	非鳞癌	1.08	0.73 ~ 1.60	0.713	0.95	0.62 ~ 1.47	0.832
ECOG 评分	0 ~ 1 分	1.49	0.97 ~ 2.27	0.066	1.22	0.77 ~ 1.95	0.400
治疗策略	单药	0.68	0.40 ~ 1.17	0.161	0.60	0.33 ~ 1.09	0.093
治疗线数	一线	1.38	0.90 ~ 2.11	0.138	1.30	0.80 ~ 2.13	0.291
激素使用	否	1.58	1.04 ~ 2.40	0.031	1.76	1.13 ~ 2.74	0.012

2.3 亚组分析

131 例 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者中, 79 例使用 GC(GC 组), 将 GC 组根据 GC 用途不同分为非肿瘤症状相关组 ( $n = 16$ )、肿瘤症状相关组 ( $n = 13$ )、免疫相关不良事件 (irAEs) 组 ( $n = 17$ ) 及化疗前预处理组 ( $n = 33$ )。进一步探究上述因素对于 ICI 治疗晚期 NSCLC 患者预后的影响。卡方及 Fisher 检验分析显示, GC 的用途与年龄、性别、吸烟、病理类型、ECOG 评分、治疗线数均无相关性 ( $P > 0.05$ ), 与治疗策略显著相关 ( $P = 0.024$ ), 见表 4。

生存分析表明, 不同 GC 使用原因与晚期

NSCLC 患者的 OS ( $P = 0.006$ ) 和 PFS ( $P = 0.011$ ) 显著相关, 见图 2。单因素 Cox 分析提示, GC 用于肿瘤相关症状与 OS 呈显著负相关 ( $HR = 4.43$ ,  $95\% CI: 1.90 \sim 10.34$ ,  $P = 0.001$ )。多因素 Cox 分析显示, GC 用于肿瘤相关症状是影响患者 OS 的独立不良预后因素 ( $HR = 4.18$ ,  $95\% CI: 1.76 \sim 9.94$ ,  $P = 0.001$ ), 见表 5。单因素 Cox 分析显示, GC 用于肿瘤相关症状与 PFS 呈显著负相关 ( $HR = 3.17$ ,  $95\% CI: 1.57 \sim 6.40$ ,  $P = 0.001$ )。多因素 Cox 分析显示, GC 用于肿瘤相关症状是影响患者 PFS 的独立影响因素 ( $HR = 2.81$ ,  $95\% CI: 1.36 \sim 5.81$ ,  $P = 0.005$ ), 见表 6。

表 4 GC 组接受 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者一般临床资料比较 [ $n(\%)$ ]

临床特征	分类	GC 组 ( $n = 79$ )	非肿瘤症状相关组 ( $n = 16$ )	肿瘤症状相关组 ( $n = 13$ )	irAEs 组 ( $n = 17$ )	化疗前预处理组 ( $n = 33$ )	$\chi^2$	P
年龄	≤65 岁	29(36.7)	2(12.5)	7(53.8)	8(47.1)	12(36.4)	6.638	0.082
	>65 岁	50(63.3)	14(87.5)	6(46.2)	9(52.9)	21(63.6)		
性别	女	19(24.1)	2(12.5)	4(30.8)	3(17.6)	10(30.3)	2.484	0.493
	男	60(75.9)	14(87.5)	9(69.2)	14(82.4)	23(69.7)		
吸烟	从不	31(39.2)	3(18.8)	5(38.5)	10(58.8)	13(39.4)	5.556	0.135
	曾经/现在	48(60.8)	13(81.3)	8(61.5)	7(41.2)	20(60.6)		
病理类型	非鳞癌	40(50.6)	8(50.0)	6(46.2)	8(47.1)	18(54.5)	0.396	0.941
	鳞癌	39(49.4)	8(50.0)	7(53.8)	9(52.9)	15(45.5)		
ECOG 评分	0 ~ 1 分	56(70.9)	10(62.5)	8(61.5)	12(70.6)	26(78.8)	2.293	0.506
	2 ~ 3 分	23(29.1)	6(37.5)	5(38.5)	5(29.4)	7(21.2)		
治疗策略	单药	7(8.9)	2(12.5)	3(23.1)	2(11.8)	0	7.600	0.024
	联合	72(91.1)	14(87.5)	10(76.9)	15(88.2)	33(100.0)		
治疗线数	一线治疗	32(40.5)	4(25.0)	3(23.1)	9(52.9)	16(48.5)	5.198	0.158
	二线治疗及以上	47(59.5)	12(75.0)	10(76.9)	8(47.1)	17(51.5)		

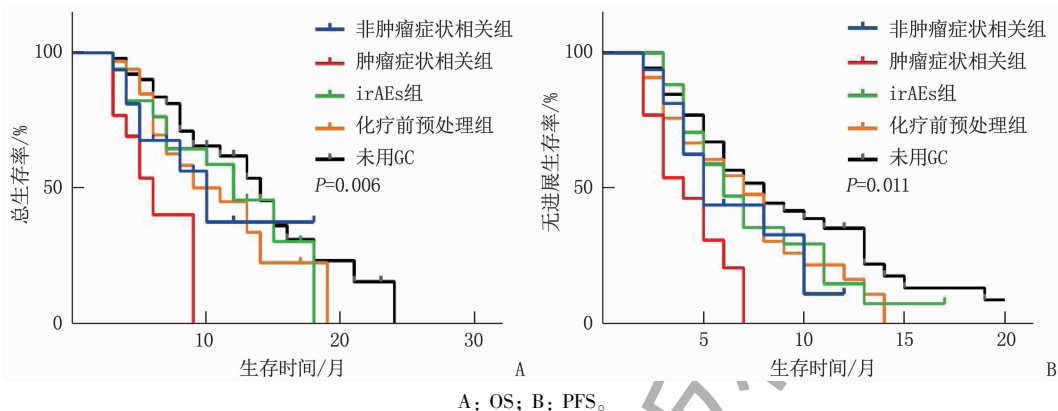


图 2 GC 组接受 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者 OS 及 PFS 曲线

表 5 GC 组接受 ICI 治疗晚期 NSCLC 患者 OS 的单因素及多因素分析

变量	参照	单因素			多因素		
		HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄	≤65 岁	1.17	0.72 ~ 1.90	0.53	1.13	0.67 ~ 1.90	0.658
性别	女	1.23	0.67 ~ 2.25	0.502	1.31	0.67 ~ 2.55	0.429
吸烟	无	1.34	0.82 ~ 2.19	0.250	1.32	0.74 ~ 2.36	0.342
病理类型	非鳞癌	1.18	0.74 ~ 1.88	0.498	1.04	0.63 ~ 1.72	0.885
ECOG 评分	0 ~ 1 分	1.73	1.04 ~ 2.88	0.037	1.48	0.85 ~ 2.59	0.170
治疗策略	单药	1.02	0.49 ~ 2.13	0.966	0.94	0.42 ~ 2.14	0.886
治疗线数	一线	1.30	0.79 ~ 2.16	0.303	1.23	0.68 ~ 2.24	0.499
GC 用于非肿瘤相关症状	未用	1.60	0.68 ~ 3.72	0.284	1.42	0.59 ~ 3.41	0.436
GC 用于肿瘤相关症状	未用	4.43	1.90 ~ 10.34	0.001	4.18	1.76 ~ 9.94	0.001
irAEs	未用	1.31	0.64 ~ 2.68	0.463	1.46	0.68 ~ 3.11	0.329
化疗预处理	未用	1.61	0.88 ~ 2.93	0.120	1.84	0.96 ~ 3.53	0.067

表 6 GC 组接受 ICI 治疗晚期 NSCLC 患者 PFS 的单因素及多因素分析

变量	参照	单因素			多因素		
		HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄	≤65 岁	1.17	0.78 ~ 1.75	0.462	1.20	0.78 ~ 1.86	0.410
性别	女	0.97	0.59 ~ 1.59	0.902	0.99	0.57 ~ 1.73	0.970
吸烟	无	1.21	0.81 ~ 1.83	0.353	1.38	0.83 ~ 2.29	0.211
病理类型	非鳞癌	1.08	0.73 ~ 1.60	0.713	0.93	0.60 ~ 1.45	0.751
ECOG 评分	0 ~ 1 分	1.49	0.97 ~ 2.27	0.066	1.24	0.78 ~ 1.99	0.361
治疗策略	单药	0.68	0.40 ~ 1.17	0.161	0.63	0.34 ~ 1.15	0.133
治疗线数	一线	1.38	0.90 ~ 2.11	0.138	1.22	0.73 ~ 2.05	0.448
GC 用于非肿瘤相关症状	未用	1.70	0.87 ~ 3.30	0.120	1.56	0.79 ~ 3.08	0.200
GC 用于肿瘤相关症状	未用	3.17	1.57 ~ 6.40	0.001	2.81	1.36 ~ 5.81	0.005
irAEs	未用	1.36	0.74 ~ 2.49	0.320	1.58	0.82 ~ 3.03	0.170
化疗预处理	未用	1.41	0.85 ~ 2.36	0.187	1.68	0.95 ~ 2.94	0.073

### 3 讨论

GC 类药物在晚期 NSCLC 患者治疗过程中具有重要作用,例如紫杉醇与多西他赛等化疗药物必须用 GC 类药物预处理以防止液体滞留和过敏<sup>[12-13]</sup>。此外,患者化疗后出现恶心、呕吐、食欲不佳及放疗导致的放射性肺损伤等均需使用 GC 治疗<sup>[14-15]</sup>。ICI 是晚期 NSCLC 患者的重要治疗手段之一,最新研究<sup>[16-17]</sup>发现,ICI 治疗期间使用 GC 能够显著降低免疫治疗疗效,缩短患者生

存时间。SVATON M 等<sup>[18]</sup>发现,GC 对接受 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者的 OS 和 PFS 无影响。由此可见,GC 的使用对 ICI 治疗晚期 NSCLC 患者的预后影响仍不清楚,需要更多临床研究来进一步明确。

本研究中 GC 使用是降低晚期 NSCLC 患者 ICI 临床疗效的独立预后不良因素,与部分既往研究结果相符。MOUNTZIOS G 等<sup>[17]</sup>发现,与对照组比较,IV 期或复发的 NSCLC 患者在帕博利珠单抗治疗前或使用 GC 有更短的 OS 和 PFS。也

有研究<sup>[18]</sup>发现, ICI 治疗前后 1 个月内使用 GC 的患者 OS 和 PFS 较未使用 GC 的患者无显著差异。FUCÀ G 等<sup>[19]</sup>回顾性分析了 151 例接受 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者发现, 在 ICI 治疗开始后 4 周内使用 GC 具有更差的临床结局。ICI 抗癌机制为阻断 PD-L1 与 PD-1 的结合, 恢复 T 细胞免疫监视作用, 进而避免发生肿瘤免疫逃逸<sup>[20]</sup>。机制研究<sup>[21-23]</sup>发现, GC 上调 T 细胞、自然杀伤细胞及树突状细胞上 PD-1 的表达, 进而抑制 T 细胞活性及促进免疫逃避。GC 也可以下调 c-Fos 表达, 干扰激活蛋白-1 (AP-1)、核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 和活化 T 细胞核因子 (NF-AT) 的活性, 降低酪氨酸激酶家族里 LCK 和 FYN 的活性, 从而减弱 T 细胞受体信号, 抑制 T 细胞增殖和活化<sup>[24]</sup>。研究<sup>[19]</sup>还发现, GC 可以通过调节外周免疫细胞来降低免疫治疗效果。

采用 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者将 GC 常用于以下情况: ① 化疗前预处理<sup>[14]</sup>; ② 治疗 COPD 急性发作、自身免疫性疾病等非肿瘤相关症状<sup>[25]</sup>; ③ 因肿瘤导致的呼吸困难、恶心、呕吐、疼痛、脑转移、放射性肺损伤等肿瘤相关症状<sup>[26-29]</sup>; ④ 因免疫检查点抑制剂过度反应导致的免疫相关不良事件<sup>[30]</sup>。本研究根据上述具体用途进行亚组分析, 结果表明, 相比于其他用途, GC 用于肿瘤相关症状提示更短的 OS 和 PFS。RICCIUTI B 等<sup>[31]</sup>回顾了 650 例接受 ICI 治疗的 NSCLC 患者基线时使用 GC 的情况, 66 例患者因肿瘤相关症状使用 GC, 27 例患者因非肿瘤相关症状使用 GC, 非肿瘤相关性类固醇组与未使用类固醇组的 PFS 和 OS 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 在肿瘤相关性症状类固醇组中观察到 OS 显著缩短。SKRIBEK M 等<sup>[33]</sup>回顾性分析 196 例接受 ICI 的 NSCLC 患者, 46.3% 的患者接受了 GC 治疗, 其中因肿瘤相关症状给药的患者 OS 和 PFS 均较对照组缩短<sup>[32]</sup>。本研究发现, GC 用于 irAEs 或化疗前预处理与患者预后无相关性, 但是本研究样本量较小, 因此未来仍需多中心、大样本回顾性研究来验证。

本临床研究存在如下局限性: 首先, 本研究是一项单中心回顾性研究且样本量偏小; 其次, 本研究主要关注于 NSCLC, GC 使用与 ICI 疗效相关性在小细胞肺癌中尚未清楚; 最后, GC 联合其他伴随药物 (如抗生素、质子泵抑制剂等) 对 ICI 抗肿瘤效果的影响也有待于更多临床研究来

明确。

综上所述, 本临床研究发现 GC 使用会显著降低 ICI 治疗晚期 NSCLC 的临床效果。进一步亚组分析表明, GC 用于肿瘤相关症状为患者临床不良结局的独立影响因素。因此, 晚期 NSCLC 患者在接受 ICI 治疗前后应谨慎使用 GC 类药物。

#### 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9.
- [3] DUMA N, SANTANA-DAVILA R, MOLINA J R. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(8): 1623-1640.
- [4] TOPALIAN S L, BRAHMER J R, *et al.* Five-year survival and correlates among patients with advanced melanoma, renal cell carcinoma, or non-small cell lung cancer treated with nivolumab [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(10): 1411-1420.
- [5] GARON E B, HELLMANN M D, RIZVI N A, *et al.* Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(28): 2518-2527.
- [6] SHI T, MA Y Y, YU L F, *et al.* Cancer immunotherapy: a focus on the regulation of immune checkpoints [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1389.
- [7] 郭怀娟, 杨梦雪, 童建东, 等. 临床药物对免疫检查点抑制剂抗肿瘤效果影响的研究进展 [J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(1): 120-122, 133.
- [8] YANG M X, WANG Y, YUAN M, *et al.* Antibiotic administration shortly before or after immunotherapy initiation is correlated with poor prognosis in solid cancer patients: an up-to-date systematic review and meta-analysis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106876.
- [9] LIU C X, GUO H J, MAO H Y, *et al.* An up-to-date investigation into the correlation between proton pump inhibitor use and the clinical efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced solid cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 753234.
- [10] CORTELLINI A, TUCCI M, ADAMO V, *et al.* Integrated analysis of concomitant medications and oncological outcomes from PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in clinical practice [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001361.
- [11] METRO G, BANNA G L, SIGNORELLI D, *et al.* Efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with or without brain metastases from advanced non-small cell lung cancer with a PD-L1 expression  $\geq 50\%$  [J]. *J Immunother*, 2020, 43(9):



- 299 – 306.
- [12] SAKURADA T, NOKIHARA H, KOGA T, *et al.* Prevention of pemetrexed-induced rash using low-dose corticosteroids: a phase II study[J]. *Oncologist*, 2022, 27(7): e554 – e560.
- [13] LANSINGER O M, BIEDERMANN S, HE Z H, *et al.* Do steroids matter A retrospective review of premedication for taxane chemotherapy and hypersensitivity reactions[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(32): 3583 – 3590.
- [14] YOKOE T, HAYASHIDA T, NAGAYAMA A, *et al.* Effectiveness of antiemetic regimens for highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Oncologist*, 2019, 24(6): e347 – e357.
- [15] YAN Y J, FU J M, KOWALCHUK R O, *et al.* Exploration of radiation-induced lung injury, from mechanism to treatment: a narrative review[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11(2): 307 – 322.
- [16] DRAKAKI A, DHILLON P K, WAKELEE H, *et al.* Association of baseline systemic corticosteroid use with overall survival and time to next treatment in patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy in real-world US oncology practice for advanced non-small cell lung cancer, melanoma, or urothelial carcinoma[J]. *OncoImmunology*, 2020, 9(1): 1824645.
- [17] MOUNTZIOS G, DE TOMA A, ECONOMOPOULOU P, *et al.* Steroid use independently predicts for poor outcomes in patients with advanced NSCLC and high PD-L1 expression receiving first-line pembrolizumab monotherapy[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(2): e180 – e192.
- [18] SVATON M, ZEMANOVA M, ZEMANOVA P, *et al.* Impact of concomitant medication administered at the time of initiation of nivolumab therapy on outcome in non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(4): 2209 – 2217.
- [19] FUCÀ G, GALLI G, POGGI M, *et al.* Modulation of peripheral blood immune cells by early use of steroids and its association with clinical outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *ESMO Open*, 2019, 4(1): e000457.
- [20] WU M L, HUANG Q R, XIE Y, *et al.* Improvement of the anticancer efficacy of PD-1/PD-L1 blockade via combination therapy and PD-L1 regulation[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 24.
- [21] MAEDA N, MARUHASHI T, SUGIURA D, *et al.* Glucocorticoids potentiate the inhibitory capacity of programmed cell death 1 by up-regulating its expression on T cells[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(52): 19896 – 19906.
- [22] QUATRINI L, VACCA P, TUMINO N, *et al.* Glucocorticoids and the cytokines IL-12, IL-15, and IL-18 present in the tumor microenvironment induce PD-1 expression on human natural killer cells[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(1): 349 – 360.
- [23] YANG H, XIA L, CHEN J, *et al.* Stress-glucocorticoid-TSC22D3 axis compromises therapy-induced antitumor immunity[J]. *Nat Med*, 2019, 25(9): 1428 – 1441.
- [24] CAIN D W, CIDLOWSKI J A. Immune regulation by glucocorticoids[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(4): 233 – 247.
- [25] RHEN T, CIDLOWSKI J A. Antiinflammatory action of glucocorticoids: new mechanisms for old drugs[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(16): 1711 – 1723.
- [26] PAULSEN O, KLEPSTAD P, ROSLAND J H, *et al.* Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(29): 3221 – 3228.
- [27] ARROYO-HERNÁNDEZ M, MALDONADO F, LOZANO-RUIZ F, *et al.* Radiation-induced lung injury: current evidence[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 9.
- [28] CLARISSE D, DE BOSSCHER K. How the glucocorticoid receptor contributes to platinum-based therapy resistance in solid cancer[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4959.
- [29] SUZUKI K, MATSUNUMA R, MATSUDA Y, *et al.* A nationwide survey of Japanese palliative care physicians' practice of corticosteroid treatment for dyspnea in patients with cancer[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2019, 58(6): e3 – e5.
- [30] DE LA ROCHEFOUCAULD J, NOËL N, LAMBOTTE O. Management of immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a patient-centred approach[J]. *Intern Emerg Med*, 2020, 15(4): 587 – 598.
- [31] RICCIUTI B, DAHLBERG S E, ADENI A, *et al.* Immune checkpoint inhibitor outcomes for patients with non-small-cell lung cancer receiving baseline corticosteroids for palliative versus nonpalliative indications[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(22): 1927 – 1934.
- [32] SKRIBEK M, ROUNIS K, AFSHAR S, *et al.* Effect of corticosteroids on the outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 145: 245 – 254.
- [33] DE GIGLIO A, MEZQUITA L, AUCLIN E, *et al.* Impact of intercurrent introduction of steroids on clinical outcomes in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients under immune-checkpoint inhibitors (ICI)[J]. *Cancers*, 2020, 12(10): 2827.

(本文编辑:周冬梅)