

幽门螺杆菌感染在胃弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的临床意义: 基于 83 例患者分析

詹梦娜^{1,2}, 田浩³, 许恬^{1,2}, 薛珂^{1,2}, 裴帅^{1,4}, 胡新宇^{1,2}, 何侠^{1,2,4}, 尹丽^{1,2}
 (1. 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏省肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所, 江苏 南京 210009;
 2. 南京医科大学第四临床医学院, 江苏 南京 210000; 3. 江苏省新沂市人民医院, 江苏 新沂 221400;
 4. 徐州医科大学, 江苏 徐州 221000)

摘要: [目的] 探讨幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, Hp) 感染与胃弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 患者临床病理特征的关系及其对预后的意义。[方法] 纳入江苏省肿瘤医院 2010 年 5 月至 2019 年 12 月诊治的 83 例原发性胃弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者, 根据 Hp 检测结果分为 Hp 阳性组 (41 例) 和 Hp 阴性组 (42 例), 对病变标本进行免疫组化检测。治疗后, 分析患者的预后及其影响因素。[结果] Hp 阳性组的完全缓解 (complete response, CR) 率明显高于 Hp 阴性组 (75.6% vs 38.0%, $P=0.001$)。全组患者中位随访时间为 53 个月 (4~127 个月), 5 年总生存率 (overall survival, OS)、无进展生存率 (progression-free survival, PFS) 分别为 84.8%、79.0%。Hp 阳性组患者的预后明显优于 Hp 阴性组, 5 年 OS 分别为 95.1% 和 75.0% ($P=0.019$), 5 年 PFS 分别为 92.3% 和 66.3% ($P=0.009$)。Hp 阴性且行巩固放疗的患者比非巩固放疗患者有明显的生存获益, 5 年 OS 分别为 86.3% 和 61.2% ($P=0.046$)。单因素分析显示, ECOG 评分 ($P=0.018$)、临床分期 ($P=0.001$)、IPI 评分 ($P<0.001$)、治疗前 LDH 水平 ($P<0.001$)、血红蛋白水平 ($P=0.014$)、白蛋白水平 ($P=0.002$)、Hp 感染 ($P=0.019$) 是 OS 和 PFS 的影响因素。多因素分析显示, 临床分期、治疗前血红蛋白水平是 PFS 的独立影响因素, 临床分期、治疗前 LDH 水平是 OS 的独立影响因素。Hp 阳性组的 C-myc 蛋白 ($P=0.037$) 及 Bcl-2 蛋白 ($P=0.003$) 表达阳性率明显低于 Hp 阴性组, 但 Bcl-6 蛋白表达在两组间无明显差异 ($P=0.931$)。Bcl-6 蛋白阳性的胃弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 5 年 OS ($P=0.024$) 和 5 年 PFS ($P=0.045$) 比 Bcl-6 蛋白阴性患者更佳, 而 C-myc 蛋白和 Bcl-2 蛋白阳性患者的预后更差。[结论] Hp 阳性的胃弥漫大 B 细胞淋巴瘤对化疗反应更好, 预后更佳。临床或许可以通过 Hp 检测结果指导患者是否采取巩固放疗。同时, 应进一步实施临床和分子研究, 以完善胃弥漫大 B 细胞淋巴瘤的预后评估体系。

关键词: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 幽门螺杆菌; 药物疗法; 预后

中图分类号: R733 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)10-0841-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.10.B009

Clinical Significance of *Helicobacter Pylori* Infection on Gastric Diffuse Large B-cell Lymphoma Based on Analysis of 83 Cases

ZHAN Meng-na^{1,2}, TIAN Hao³, XU Tian^{1,2}, XUE Ke^{1,2}, PEI Shuai^{1,4}, HU Xin-yu^{1,2}, HE Xia^{1,2,4}, YIN Li^{1,2}

(1. The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210009, China; 2. The Fourth School of Clinical Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China; 3. Xinyi People's Hospital, Xinyi 221400, China; 4. Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the relationship between *Helicobacter pylori* (Hp) infection and clinicopathologic features of gastric diffuse large B-cell lymphoma and its prognostic significance. [Methods] 83 patients with primary gastric diffuse large B-cell lymphoma from May 2010 to December 2019 in Jiangsu Cancer Hospital were divided into Hp-positive group ($n=41$) and Hp-negative group ($n=42$) according to the results of Hp detection. After the treatments, clinical effect, prognosis and survival analysis were analyzed. [Results] The CR rate of Hp-positive group was significantly higher than that of HP-negative group ($P=0.001$). The median follow-up time was 53 months (4 to 127 months). The 5-year overall survival (OS) rate and progression free survival (PFS) rate were 84.8% and 79.0%, respectively. The prognosis of the Hp-positive group was significantly better than that of Hp-negative group. The 5-year OS rates were 95.1% and 75.0% ($P=0.019$), and the 5-year PFS were 92.3% and 66.3% ($P=0.009$), respectively. Patients in Hp-negative group and received consolidation radiotherapy had significant superior survival benefits than those received no consolidation radiotherapy. The 5-year OS were 86.3% and 61.2%, respectively ($P=0.046$). The positive rates of C-myc protein ($P=0.037$) and Bcl-2 protein ($P=0.003$) in Hp-positive group were significantly lower than those in HP-negative group. There was no significant difference in Bcl-6 protein expression between the two groups ($P=0.931$). Compared with Bcl-6 negative expression groups, 5-year OS ($P=0.024$) and 5-year PFS ($P=$

基金项目: 江苏省“333 工程”培养项目 (BRA2018278)

通信作者: 何侠, 副院长, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 博士; 江苏省肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号 (210009); E-mail: hexiabm@163.com

尹丽, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 博士; 江苏省肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号 (210009); E-mail: yinli_2012@126.com

收稿日期: 2021-01-21; **修回日期:** 2021-04-28

0.045) were much better in Bcl-6 positive groups, while patients with C-myc and Bcl-2 protein expression had a worse prognosis. Univariate analysis showed that ECOG ($P=0.018$), clinical stage ($P=0.001$), IPI score ($P<0.001$), LDH level before the treatment ($P<0.001$), hemoglobin level ($P=0.014$), albumin level ($P=0.002$) and *Hp* status ($P=0.019$) were prognostic factors of OS and PFS. Multivariate analysis showed clinical stage and hemoglobin level before the treatment were prognostic factors of PFS, while clinical stage and LDH level before the treatment were prognostic factors of OS. [Conclusion] Gastric diffuse large B-cell lymphoma patients with *Hp*-positive respond better to chemotherapy and have a better prognosis. Patients can be instructed by *Hp* test to decide whether or not to adopt consolidation radiotherapy in clinical. Meanwhile, more clinical and molecular studies should be performed to perfect prognostic evaluation system for gastric diffuse large B-cell lymphoma.

Subject words: diffuse large B-cell lymphoma; *helicobacter pylori*; chemotherapy; prognosis

胃是非霍奇金淋巴瘤最常见的结外侵犯部位,弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是胃淋巴瘤最常见的组织学类型^[1]。胃弥漫性大 B 细胞淋巴瘤是一种异质性疾病,在 WHO 分类中包括具有黏膜相关淋巴组织(mucosa associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤特征的 DLBCL(MALT)和“纯”胃 DLBCL^[2]。研究证实,幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, *Hp*)感染可诱导胃淋巴样组织反应,参与胃黏膜相关边缘区淋巴瘤的发生^[3]。50%~90%胃 MALT 淋巴瘤的 *Hp* 检测为阳性,其中 80%可通过根除 *Hp* 的治疗来诱导缓解,且 *Hp* 阳性患者的预后更佳^[4-5]。研究表明,胃 DLBCL 也可能与感染 *Hp* 有关,且 *Hp* 阳性尤其是早期的胃 DLBCL,在生物学上不同于 *Hp* 阴性患者,往往具有较低的侵袭性和较高的化疗敏感性^[6]。一线根除 *Hp* 治疗胃 DLBCL 有效,可使患者免受化疗的不良反应^[7]。但是迄今为止, *Hp* 感染在胃 DLBCL 中的具体影响和分子发病机制仍存在争议,尚无共识,治疗方案也不明确。本研究通过回顾性分析 83 例原发性胃 DLBCL,评估 *Hp* 感染状态对胃 DLBCL 患者的预后价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2010 年 5 月至 2019 年 12 月江苏省肿瘤医院诊治的 83 例原发性胃 DLBCL 患者的临床资料和病理标本。纳入标准参照 1961 年 Dawson 标准^[8]。排除标准:①缺乏病理诊断;②年龄<18 岁;③继发性胃淋巴瘤或合并其他部位原发性肿瘤患者;④未接受治疗或诊断后 1 个月内死亡的患者;⑤随访资料不全者。临床分期参照 Musshoff 分期系统(改良 Ann-Arbor 分期)^[9]。本研究获得江苏省肿瘤

医院伦理委员会批准。

83 例原发性胃 DLBCL 患者中,男性 35 例,女性 48 例。中位年龄 57 岁。绝大多数患者因“上腹部不适、腹胀、反酸嗝气、呕吐”就诊,常同时伴有多种症状。肿瘤好发部位为胃窦、胃体,部分呈多灶性侵犯。淋巴瘤的 B 症状出现在 31 例(37.3%)患者中。Ann-Arbor 分期: I 期 40 例(48.2%)、II 期 18 例(21.7%)、III 期 12 例(14.5%)、IV 期 13 例(15.7%)。所有患者均接受了 *Hp* 感染检查,其中 *Hp* 阳性 41 例(49.4%),*Hp* 阴性 42 例(50.6%)。*Hp* 感染更常见于老年患者和 DLBCL 早期阶段(占比>50%),淋巴结侵犯更少($P=0.037$)。IPI 评分:61 例(73.5%)为 0~2 分,22 例(26.5%)为 3~5 分,并且 *Hp* 阳性组 IPI 评分更低($P=0.004$)。乳酸脱氢酶(LDH)水平和血红蛋白(Hb)水平与 *Hp* 感染明显相关($P<0.05$),两组其余临床变量差异无统计学意义($P>0.05$)(Table 1)。

1.2 *Hp* 检测

通过以下至少一项测试的结果为阳性确定 *Hp* 感染的存在:组织学检查、尿素酶快速检测、细菌培养、尿素呼气试验和血清学检查。

1.3 免疫组化检测

74 例患者已有完整免疫组化结果或有可供分析的病变组织活检标本。在明确诊断的基础上补充或重新检测 C-myc、Bcl-2、Bcl-6 等标志物。将肿瘤组织固定在 10%中性缓冲福尔马林液中,并包埋石蜡,然后用苏木精和曙红(HE)或免疫组化(IHC)染色。CD10 表达于细胞膜,Bcl-2 表达于细胞质、细胞膜,Bcl-6 表达于细胞核。阳性的临界值定义为肿瘤细胞着色细胞数为 30%^[10]。根据 Hans 免疫分型法^[11]将胃 DLBCL 患者分为生发中心 B 细胞型(germinal center B cell-like, GCB)及非生发中心 B 细胞型(non-germinal center B cell-like, non-GCB)(Figure 1)。

Table 1 Association between clinicopathologic features and *Hp* infection in 83 gastric DLBCL patients

Variable	N(%)	Hp		χ^2	P
		Positive	Negative		
Gender					
Male	35(42.2)	16	19	0.328	0.567
Female	48(57.8)	25	23		
Age(years)					
≥ 60	48(57.8)	30	18	7.818	0.005
< 60	35(42.2)	11	24		
ECOG					
0~1	47(56.6)	26	21	1.520	0.218
≥ 2	36(43.4)	15	21		
Stage					
I~II	58(69.9)	34	24	6.553	0.010
III~IV	25(30.1)	7	18		
IPI score					
0~2	61(73.5)	36	25	8.518	0.004
3~5	22(26.5)	5	17		
B symptoms					
Yes	31(37.3)	12	19	2.261	0.133
No	52(62.7)	29	23		
Endoscopic features					
Ulceration	58(69.9)	32	26	2.569	0.109
Non-ulcerative lesions	25(30.1)	9	16		
Location of tumor					
Single	63(75.9)	33	30	0.931	0.335
Multiple	20(24.1)	8	12		
LDH					
Normal	61(73.5)	35	26	5.862	0.015
High	22(26.5)	6	16		
Hemoglobin					
Normal	59(71.1)	35	24	8.040	0.005
Low	24(28.9)	6	18		
Albumin					
Normal	77(92.8)	41	36	2.772*	0.202
Low	6(7.2)	1	5		
Histological analysis(n=74)					
GCB	30(40.5)	17	13	2.976	0.085
Non-GCB	44(59.5)	16	28		
Lymphatic metastasis					
Yes	44(53.0)	17	27	4.338	0.037
No	39(47.0)	24	15		

Note: *, correction χ^2

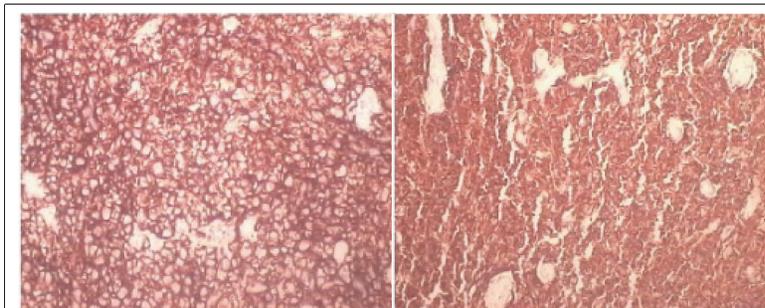


Figure 1 Non-germinal center B cell and germinal center B cell in gastric DLBCL examples by immunohistochemical test (HE $\times 200$)

1.4 治疗方法

7例患者行根治手术,手术方式主要是局部或全胃切除和淋巴结清扫,术后均辅以化疗。82例患者接受了化疗,其中20例使用化疗单一疗法,46例一线化疗后行巩固放疗。化疗以CHOP、R-CHOP、EPOCH、CHOPE、CHOPB等方案为主,中位周期数为4(2~10)个周期,其中51例患者联合利妥昔单抗治疗。46例患者行放疗,放疗中位剂量为38 Gy(30.4~50.0 Gy),1.6或1.8 Gy/次。其中32例靶区范围为全胃照射,13例为局部胃肿瘤照射,1例为全胃加局部加量照射。仅11例患者接受了包含抗*Hp*方案的治疗。

1.5 疗效评价

治疗结束后2~3个月,通过内镜和其他影像学检查评估疗效。可进行疗效评价的病变主要包括胃壁病变和腹腔内增大的淋巴结。按照2014版《国际淋巴瘤疗效评价标准》^[12],分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、无反应或疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。客观缓解率(objective response rate, ORR)为CR+PR。

1.6 随访

所有患者均通过电话或复查方式进行随访,随访截止日期为2020年12月30日。总生存时间(overall survival, OS)定义为从初诊时间至死亡或末次随访时间。无进展生存时间(progression free survival, PFS)定义为从初诊日期到任何原因引起疾病进展、复发或死亡的时间。

1.7 统计学处理

使用SPSS 26.0软件进行统计学分析。 χ^2 检验和Fisher精确检验用于评估*Hp*状态与相关临床病理特征之间的关系。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,Log-rank检验进行生存情况的单因素分析。通过Cox比例风险回归模型评估PFS和OS的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效分析

83例患者经治疗后CR 47例,PR

19例, SD 14例, ORR为79.5%。*Hp*阳性组治疗后CR 31例(75.6%), *Hp*阴性组中CR 16例, CR率为38.1%, *Hp*阳性组CR率明显高于*Hp*阴性组($P=0.001$)。58例I~II期患者中, 34例*Hp*阳性, CR率显著优于*Hp*阴性组(79.4% vs 45.8%, $P=0.008$)。即使在25例III~IV期晚期患者中, *Hp*阳性组的CR率也呈比*Hp*阴性组更好的趋势(57.1% vs 27.8%, $P=0.205$)。11例接受包含抗*Hp*治疗的患者(8例CR, 3例PR) ORR为100%, 1例患者仅通过抗*Hp*治疗就获得了CR, 且未再复发。

2.2 生存分析

截至2020年12月30日, 在53个月的中位随访时间(4~127个月)里, 16例患者发生PD(13例*Hp*阴性, 3例*Hp*阳性)。所有患者的5年OS为84.8%。中位PFS为50个月(4~127个月), 5年PFS为79.0%。I~II期患者和III~IV期患者的5年OS分别为92.9%和63.9%($P=0.002$), 5年PFS分别为88.7%和53.6%($P<0.001$)。*Hp*阳性患者的5年OS和PFS显著高于*Hp*阴性组患者, 5年OS分别为95.1%和75.0%($P=0.019$), 5年PFS分别为92.3%和66.3%($P=0.009$) (Figure 2)。在*Hp*阳性患者中, 有2例患者死于疾病进展, 1例患者复发, 目前正在化疗中。在*Hp*阴性患者中, 有10例患者死于疾病进展和其他原因, 3例患者复发。在CR患者中, *Hp*阳性患者与*Hp*阴性患者相比, 其5年OS和PFS均显著提高, 5年OS分别为100.0%和85.9%($P=0.043$), 5年PFS分别为96.3%和78.1%($P=0.069$)。

化疗患者中是否包含利妥昔单抗治疗的预后差异不明显, 5年OS分别为86.8%和80.6%($P=0.664$), 5年PFS分别为84.0%和71.0%($P=0.341$)。但在化疗且接受利妥昔单抗联合治疗的患者中, *Hp*阳性组的5年OS和PFS明显优于*Hp*阴性组, 5年OS分别为96.3%和76.6%($P=0.067$), 5年PFS分别为96.3%和70.6%($P=0.032$)。在化疗患者中, 巩固放疗组和非巩固放疗组的5年OS分别为88.6%和79.4%, 差异无统计学意义($P=0.25$)。但在*Hp*阴性患者中, 巩固放疗组的5年OS(86.3% vs 61.2%, $P=0.046$)和5年PFS(76.1% vs 54.4%, $P=0.082$)均比非巩固放疗组更好。

2.3 预后分析

单因素分析显示, ECOG评分($P=0.018$)、临床分期($P=0.001$)、IPI评分($P<0.001$)、治疗前LDH水平

($P<0.001$)、血红蛋白水平($P=0.014$)、白蛋白水平($P=0.002$)、*Hp*感染($P=0.019$)是OS的影响因素, 这7个因素同样也是PFS的影响因素($P<0.05$) (Table 2)。

多因素分析显示, 临床分期、治疗前血红蛋白水平($P<0.05$)是PFS的独立影响因素, 临床分期、治疗前LDH水平($P<0.05$)是OS的独立影响因素 (Table 3)。

2.4 胃DLBCL中蛋白表达与*Hp*的关系及预后

本研究进一步评估了74例具有可用肿瘤标本患者的免疫蛋白表达水平及其与*Hp*的关系。基于Hans法, 30例为GCB, 44例为non-GCB。*Hp*阳性组与*Hp*阴性组的GCB和非GCB分布差异无统计学意义($P>0.05$), 但*Hp*阴性组中非GCB明显更多 (Table 1)。*Hp*阳性组C-myc蛋白($P=0.037$)及Bcl-2蛋白($P=0.003$)阳性率明显低于*Hp*阴性组, Bcl-6蛋白表达在两组间无明显差异 (Table 4)。C-myc阳性组和C-myc阴性组的5年OS和5年PFS分别为63.2%与95.5%($P=0.001$)、63.2%与84.8%($P=0.02$)。Bcl-2阳性组和Bcl-2阴性组的5年OS和5年PFS

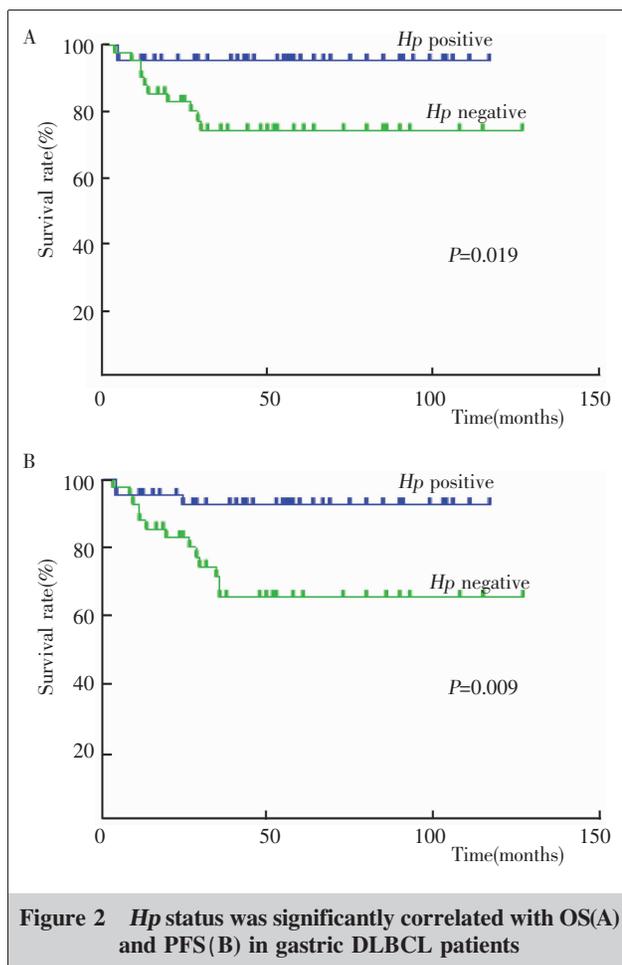


Figure 2 *Hp* status was significantly correlated with OS(A) and PFS(B) in gastric DLBCL patients

Table 2 Univariate analysis of prognostic factors in 83 patients with gastric DLBCL

Variables	N	OS		PFS	
		5-year rate(%)	P	5-year rate(%)	P
ECOG					
0~1	47	93.1	0.018	93.1	0.001
≥2	36	74.2		61.9	
Stage					
I~II	58	92.9	0.001	88.7	<0.001
III~IV	25	63.9		53.6	
IPI score					
0~2	61	94.8	<0.001	88.9	<0.001
3~5	22	55.5		50.2	
LDH					
Normal	61	93.2	<0.001	87.3	0.001
High	22	60.5		55.2	
Hemoglobin					
Normal	59	90.9	0.014	86.7	0.005
Low	24	69.9		60.2	
Albumin					
Normal	77	87.5	0.002	81.2	0.016
Low	6	50.0		50.0	
Hp status					
Positive	41	95.1	0.019	92.5	0.009
Negative	42	75.0		65.4	
Consolidation radiotherapy(except for Hp treatment)					
Yes	46	88.6	0.250	83.4	0.213
No	36	79.4		72.7	
Rituximab(except for Hp treatment)					
Yes	51	86.8	0.664	84.0	0.341
No	31	80.6		71.0	

Table 3 Multivariate analysis of prognostic factors in 83 patients with gastric DLBCL

Variables	OS		PFS	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
ECOG(0~1 vs ≥2)	0.517(0.127~2.095)	0.355	0.269(0.072~1.012)	0.052
Stage(I ~ II vs III~IV)	4.126(1.197~14.229)	0.025	3.959(1.355~11.571)	0.012
Hemoglobin(Low vs Normal)	0.438(0.121~1.584)	0.208	0.298(0.108~0.821)	0.019
LDH(High vs Normal)	0.205(0.060~0.706)	0.012	0.546(0.173~1.727)	0.303

Table 4 Relationship between protein expression and Hp status in 74 patients with gastric DLBCL

Variables	N	Hp positive	Hp negative	χ ²	P
C-myc					
Positive	30	9	21	4.350	0.037
Negative	44	24	20		
Bcl-2					
Positive	32	8	24	8.761	0.003
Negative	42	25	17		
Bcl-6					
Positive	34	15	19	0.085	0.931
Negative	40	18	22		

分别为 70.8%与 92.6%($P=0.017$)、56.3%与 92.6%($P=0.001$)。与 C-myc 及 Bcl-2 相反, Bcl-6 蛋白表达阳性患者的 5 年 OS(93.7% vs 73.5%, $P=0.024$)和 5 年 PFS(87.0% vs 67.2%, $P=0.045$)明显优于 Bcl-6 蛋白表达阴性组。在所有患者中, Hp 阴性且 C-myc 和 Bcl-2 蛋白表达阳性的有 11 例, 其中 6 例死亡。

3 讨论

Hp 与胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤之间的关联由来已久。最新研究发现, Hp 感染与胃 DLBCL, 尤其是“纯”胃 DLBCL 可能相关^[7,13]。与既往研究一致, 本研究结果显示, Hp 阳性状态的胃 DLBCL 往往具有更低的侵袭性、更少的淋巴结侵犯、更早的临床分期以及更低 IPI 评分, 对化疗, 尤其是含利妥昔单抗的治疗方案更加敏感, CR 率、5 年 OS 和 PFS 更佳, 显示了更好的预后。由于 Hp 感染状态可以在疾病早期阶段被识别, 且与疗效、预后密切相关, 也许可以通过它筛选出不同治疗方式的最佳人群。

我国台湾地区一项多中心前瞻性研究显示, 根除 Hp 后, 有 64% 的胃 DLBCL (MALT) 患者实现了 CR, 中位随访 5 年以上后, 未观察到复发^[14]。一项前瞻性多中心 II 期临床试验招募了 16 例早期胃 DLBCL 患者, 根除 Hp 治疗后淋巴瘤消退 8 例 (50%), 3 例达到 PR (19%), 利妥昔单抗治疗后 3 例 PR 中有 2 例获得 CR。在 53 个月的中位随访中, 达到 CR 的 10 例患者中 9 例无复发^[15]。本研究中, 有 11 例患者采用了包括根除 Hp 方案的治疗, 8 例达 CR, 3 例达 PR, ORR 达到了 100%, 有 1 例患者仅通过单独抗 Hp 治疗就获得了 CR, 且未再复发。这表明根除 Hp 可被认为是治疗胃 DLBCL 的一种有效方法。

尽管与 Hp 感染有关的 DLBCL 具有更好的生物学特性, 对化疗更敏感, 并且在某些情况下单独根除 Hp 可以起治愈作用, 但如果 DLBCL 对根除 Hp 无反应, 则可能迅速发展。因此, 确定胃淋巴瘤中 Hp 依赖性状态的细胞和/或分子标记, 帮助制定最佳治疗方法很重要。目前已经有许多预测的分子和生物学标记, $t(11;18)$ 可激活核因子 (NF)- κ B 通路, 异常

核 Bcl-10 或 NF- κ B 可以预测伴或不伴 $t(11;18)$ 的低度恶性胃 MALT 淋巴瘤的 H_p 非依赖性状态。然而,在胃 DLBCL 中, $t(11;18)$ 并不常见,因此排除了它在 DLBCL 中预测 H_p 依赖性的作用^[16]。另一个较广泛的生物标志物是细胞毒素相关蛋白(cytotoxin-associated gene A, CagA), CagA 在 H_p 阳性病例中的表达要比 H_p 阴性病例更多,而 CagA 表达的病例对抗 H_p 和化疗的反应更快^[17]。目前一种可能解释是, H_p 可以将 CagA 蛋白转移到上皮细胞和 B 淋巴细胞中,并促进 CagA 在恶性 B 细胞中的表达,使 H_p 与胃 DLBCL 的恶性 B 细胞之间产生免疫交叉反应,使 H_p 阳性患者对化疗更为敏感,且组合 CagA 表达、CD86 表达和核 Bcl-10 阴性表达可能有助于预测 H_p 依赖性和确定根治 H_p 的理想人选^[18]。

本研究将患者分为 GCB 和 non-GCB 两型,检测了 C-myc、Bcl-2、Bcl-6 等免疫组化标志物的表达。结果显示,在 GCB 型组中, H_p 阳性患者更多,而在 non-GCB 型组中, H_p 阴性患者更多。这可能与 H_p 将某些 H_p 相关的胃 DLBCL 中的 GCB 细胞转化为淋巴瘤细胞相关,特别是在 H_p 依赖的“纯”DLBCL 中^[19-20]。Chen 等^[21]研究了 Bcl-6 在胃 DLBCL 发病机理中的作用,发现高 Bcl-6 蛋白表达水平与更长的总生存期显著相关,且在所有 GCB 病例中都检测到高 Bcl-6 表达。在本研究中, Bcl-6 蛋白表达虽然在 H_p 阳性组和 H_p 阴性组间无明显差异,但与既往研究一致, Bcl-6 蛋白表达阳性组的 5 年 OS 和 5 年 PFS 均明显优于 Bcl-6 蛋白表达阴性组。C-myc 蛋白及 Bcl-2 蛋白表达与 H_p 状态密切相关, H_p 阴性组明显更高。而且 C-myc 和 Bcl-2 蛋白表达阳性导致了较差的 CR 率、5 年 OS 和 5 年 PFS,这可能与 C-myc 和 Bcl-2 异常表达促进了细胞增殖,使胃 DLBCL 中其他致癌基因表达上调,促进肿瘤细胞对抗 H_p 和化疗药物的抵抗性相关^[22],但 H_p 感染状态与这些机理,以及其他分子在胃淋巴瘤中的具体关系和预测价值,还有待大型前瞻性的研究。

胃 DLBCL 治疗方法遵循一般 DLBCL 的治疗原则,所以早期胃 DLBCL 大多采用 6 个周期的 R-CHOP 方案或 3~4 个周期的 R-CHOP 联合放疗,观察到可以获得持久的 CR,患者的 5 年 OS 甚至可以达到 95%^[23]。但目前胃 DLBCL 的治疗中,利妥昔单抗的价值仍存在争议。韩国的一项研究中,患者分

别采用 CHOP 和 R-CHOP 方案治疗,但两组疾病 CR 率及预后均无统计学差异^[24]。而 Yang 等^[25]研究认为化疗和利妥昔单抗联合治疗的疗效要优于单纯化疗或其他治疗。本研究中,化疗是否联合利妥昔单抗治疗的患者预后无明显差别,但在利妥昔单抗联合治疗的患者中, H_p 阳性组的 5 年 OS 和 PFS 明显优于 H_p 阴性组。

由于全胃对放疗耐受性不佳,在利妥昔单抗时代,是否合并巩固放疗作为胃 DLBCL 患者治疗的一部分一直存在争议。一项荟萃分析表明化疗后 CR 的患者可能无需进行巩固放疗^[26]。本研究发现,巩固放疗并没有给所有患者带来明显的生存获益,但在 H_p 阴性患者中,行巩固放疗患者的预后明显比未行巩固放疗患者更佳。所以对 H_p 阴性、化疗敏感性低的患者或许可以考虑联合放疗。

本研究的局限性在于,由于是回顾性的单中心研究,部分 H_p 阳性患者没有首先采取抗 H_p 治疗,且未进一步将患者分为“纯”胃 DLBCL 和胃 DLBCL (MALT)展开研究。但是仍然可以得出初步结论:根除 H_p 治疗对 H_p 阳性的胃 DLBCL 有效,且 H_p 阳性患者对化疗更敏感,预后更佳。或许可以通过检测 H_p 状态指导患者是否采取巩固放疗。建议今后进行更多的临床和分子研究,以完善胃 DLBCL 预后评估体系。

参考文献:

- [1] Peng JC, Zhong L, Ran ZH. Primary lymphomas in the gastrointestinal tract[J]. J Dig Dis, 2015, 16(4): 169-176.
- [2] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery[J]. Blood, 2008, 112(12): 4384-4399.
- [3] Amieva M, Peek RM. Pathobiology of Helicobacter pylori-induced gastric cancer[J]. Gastroenterology, 2016, 150(1): 64-78.
- [4] Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(2): 105-110.
- [5] Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan[J]. Gut, 2012, 61(4): 507-513.
- [6] Kuo SH, Yeh KH, Chen LT, et al. Helicobacter pylori-related diffuse large B-cell lymphoma of the stomach: a distinct

- entity with lower aggressiveness and higher chemosensitivity[J]. *Blood Cancer J*, 2014, 4(6): e220.
- [7] Cavanna L, Pagani R, Seghini P, et al. High grade B-cell gastric lymphoma with complete pathologic remission after eradication of *Helicobacter pylori* infection: report of a case and review of the literature[J]. *World J Surg Oncol*, 2008, 6: 35.
- [8] Dawson IM, Cornes CJ, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis[J]. *Br J Surg*, 1961, 49: 80–89.
- [9] Chimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(6): 697–707.
- [10] Valera A, López-Guillermo A, Cardesa-Salzmann T, et al. MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy[J]. *Haematologica*, 2013, 98(10): 1554–1562.
- [11] Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray[J]. *Blood*, 2004, 103(1): 275–282.
- [12] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 3059–3068.
- [13] Kuo SH, Yeh KH, Wu MS, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy is effective in the treatment of early-stage *H pylori* - positive gastric diffuse large B-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2012, 119(21): 4838–4844.
- [14] Chen LT, Lin JT, Tai JJ, et al. Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(18): 1345–1353.
- [15] Ferreri AJ, Govi S, Raderer M, et al. *Helicobacter pylori* eradication as exclusive treatment for limited-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma: results of a multicenter phase 2 trial[J]. *Blood*, 2012, 120(18): 3858–3860.
- [16] Eh KH. Nuclear expression of BCL10 or nuclear factor kappa B helps predict *Helicobacter pylori*-independent status of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas with or without t (11;18)(q21;q21) [J]. *Blood*, 2005, 106(3): 1037–1041.
- [17] Kuo SH, Chen LT, Lin CW, et al. Detection of the *Helicobacter pylori* CagA protein in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma cells: clinical and biological significance[J]. *Blood Cancer J*, 2013, 3(7): e125.
- [18] Kuo SH, Chen LT, Lin CW, et al. Expressions of the CagA protein and CagA-signaling molecules predict *Helicobacter pylori* dependence of early-stage gastric DLBCL [J]. *Blood*, 2017, 129(2): 188–198.
- [19] Rodriguez GH, Ahmed SI, Al-akhrass F, et al. Characteristics of, and risk factors for, infections in patients with cancer treated with dasatinib and a brief review of other complications[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(8): 1530–1535.
- [20] Caramuta S, Lee L, Ozata DM, et al. Role of microRNAs and microRNA machinery in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood Cancer J*, 2013, 3(10): e152.
- [21] Chen YW, Hu XT, Liang AC, et al. High BCL6 expression predicts better prognosis, independent of BCL6 translocation status, translocation partner, or BCL6-deregulating mutations, in gastric lymphoma[J]. *Blood*, 2006, 108(7): 2373–2383.
- [22] Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: definition and treatment [J]. *Cancer*, 2018, 124(24): 4622–4632.
- [23] Tanaka T, Shimada K, Yamamoto K, et al. Retrospective analysis of primary gastric diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: a multicenter study of 95 patients in Japan[J]. *Ann Hematol*, 2011, 91(3): 383–390.
- [24] Sohn BS, Kim SM, Yoon DH, et al. The comparison between CHOP and R-CHOP in primary gastric diffuse large B cell lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(11): 1731–1739.
- [25] Yang H, Wu M, Shen Y, et al. Treatment strategies and prognostic factors of primary gastric diffuse large B cell lymphoma: a retrospective multicenter study of 272 cases from the China lymphoma patient registry [J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(7): 1023–1031.
- [26] Berger MD, Trelle S, Büchi AE, et al. Impact on survival through consolidation radiotherapy for diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive meta-analysis [J]. *Haematologica*, 2020. [Ahead of print]