

<https://www.helicjournal.org>

Received October 22, 2023

Revised November 11, 2023

Accepted November 12, 2023

**Corresponding author**

Ju Yup Lee, MD

Department of Internal Medicine,  
Keimyung University School of Medicine,  
1035 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu,  
Daegu 42601, Korea  
E-mail: leeyuji@naver.com

**Availability of Data and Material**

Data sharing not applicable to this article  
as no datasets were generated or analyzed  
during the study.

**Conflicts of Interest**

Ju Yup Lee, a contributing editor of  
*The Korean Journal of Helicobacter and  
Upper Gastrointestinal Research*, was not  
involved in the editorial evaluation or  
decision to publish this article.

**Funding Statement**

None

**Acknowledgements**

None

This is an Open Access article distributed  
under the terms of the Creative Commons  
Attribution Non-Commercial License  
(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted  
non-commercial use, distribution, and  
reproduction in any medium, provided the  
original work is properly cited.

# Can *Helicobacter pylori* Infection Reduce the Efficacy of Cancer Immunotherapy?

Ju Yup Lee

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

## 헬리코박터 파일로리 감염이 암 면역요법의 효과를 감소시킬 수 있는가?

이주엽

계명대학교 의과대학 내과학교실

**요약**

면역요법은 여러 종양에서 좋은 결과를 보이지만 면역요법의 효과는 인체의 면역상태에 영향을 받는다. 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 감염은 다양한 경로를 통해 인체의 면역 기능을 조절할 수 있으며 궁극적으로 암 면역요법의 효과에 영향을 미칠 수 있다. 이번 메타 분석에서 저자들은 *H. pylori* 감염과 암 면역요법 효과 사이의 연관성을 탐구하는 것을 목표로 하였다.<sup>1</sup> 관련 논문을 식별하기 위해 PubMed, Embase, Web of Science 및 Cochrane Central Register of Controlled Trials를 포괄적으로 검색했다. Review Manager 5.4를 통해 전체 생존기간(overall survival, OS)과 무진행 생존기간(progression-free survival, PFS)의 위험비(hazard ratio, HR)를 조사하였다. 메타 분석에는 4개의 연구가 포함되었고 총 대상자 수는 263명이었다(Table 1).<sup>1-4</sup> *H. pylori* 감염된 상태로 암 면역요법을 받은 환자는 대조군에 비해 OS (HR=2.68, 95% 신뢰구간: 2.00-4.11,  $p<0.001$ )와 PFS (HR=2.25, 95% 신뢰구간: 1.66-3.60,  $p<0.001$ )가 더 짧았다. 결론적으로 이번 연구에서는 *H. pylori* 감염이 암 면역요법에 해로운 영향을 미치는 것으로 나타났다.

**해설**

*H. pylori* 균은 인체의 면역 반응에 영향을 미쳐 다양한 위장관 외 질환(extra-gastrointestinal disease)을 유발하는 것으로 알려져 있다. 인체의 면역 상태는 암 면역요법에서 중요한 역할을 하며, *H. pylori*와 그 독성 인자가 인체의 면역 반응을 조절할 수 있다는 증거가 늘어나고 있다.<sup>5,6</sup> *H. pylori* 감염은 면역 회피, T 세포 억제, 장내미생물 변화 등 여러 가지 기전을 통해 암 면역요법의 효능에 영향을 미칠 수 있다.<sup>7</sup> 암 면역요법, 특히 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitors, ICI)는 면역체계를 활성화하고 T 세포의 조절을 완화하여 항 종양 면역 반응을 생성한다. 가장 일반적으로 사용되는 것은 anti-cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein 1 (PD-1), programmed cell death ligand 1 (PD-L1)이다.<sup>8</sup>

**Table 1.** General characteristics of the included literatures

Study	Country	Study design	NOS	<i>H. pylori</i> diagnosis	Cancer	Cancer immunotherapies	Experimental group (n)	Control group (n)
Che et al. <sup>2</sup> (2022)	China	Retrospective cohort	6	HpSA, UBT, histopathology	AGG	Anti-PD-1 antibody or CTLA-4 antibody	43	34
Oster et al. <sup>3</sup> (2022)	France Canada	Retrospective cohort	7	ELISA	NSCLC	Anti-PD-1 antibody	42	18
Tonneau et al. <sup>4</sup> (2022)	Canada	Retrospective cohort	7	ELISA	Melanoma	Anti-PD-1 antibody or CTLA-4 antibody	21	8
							76	21

Modified from Gong et al. *Helicobacter* 2023;28:e13011. [1], with permission of the Helicobacter, John Wiley and Sons 2023. AGC, advanced gastric cancer; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; HpSA, *H. pylori* stool antigen test; NOS, The Newcastle-Ottawa Scale; NSCLC, non-small cell lung cancer; UBT, the 13C-urea breath test; PD-1, programmed cell death protein 1; CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4.

이번 연구에서 Gong 등<sup>1</sup>은 메타 분석을 통해 *H. pylori* 양성인 환자는 *H. pylori* 음성인 환자보다 암의 OS와 PFS가 더 낮으며, 이는 *H. pylori* 감염이 암 면역요법의 효능을 감소시키는 것으로 분석하였다. 따라서, 암환자가 중앙면역치료를 받기 전에 *H. pylori* 감염 여부를 검사하고, 양성인 경우 제균 치료를 시행하여 면역치료의 효능을 높일 것을 제안하고 있다.

*H. pylori*가 면역요법의 효과에 영향을 미치는 기전은 다음과 같다. 첫째, *H. pylori* 감염은 숙주 면역 반응을 하향 조절할 수 있으며, 면역 회피로 이어진다. 연구에 따르면 *H. pylori* 감염은 Th1 및 Th17 세포, 대식세포, 자연살해 T 세포(NKT 세포) 및 수지상 세포(dendritic cell, DC)의 활동을 하향조절하고 골수유래 면역억제 세포(myeloid derived suppressor cells, MDSC) 및 조절 T 세포(regulatory T cell, Treg)의 활동을 촉진할 수 있는 것으로 나타났다.<sup>3</sup> 한편, *H. pylori* 감염은 DC의 항원 제시 능력을 억제하여 중앙 특이적 CD8 T 세포의 활성화를 감소시켜 중앙 특이적 면역 반응의 효능을 감소시킬 수 있다.<sup>9,10</sup> 또한, *H. pylori* 감염은 plasmacytoid dendritic cells (pDCs)가 IFN- $\alpha$ 를 분비하도록 유도하여 MDSC 분화를 촉진할 수 있으며, MDSC는 CD4 T 세포 증식을 억제하고, 림프구 귀소를 차단하고, 활성 산소 및 질소종을 생성하여 면역억제를 증대할 수 있다.<sup>11,12</sup> 둘째, *H. pylori* 감염은 벽세포, 대식세포, 호산구 및 DC를 포함한 다양한 세포에서 PD-L1 발현을 상향 조절한다. 이들 세포에서 PD-L1의 상향 조절은 T 세포의 PD-1과 경쟁적으로 결합하여 T 세포 면역 반응을 억제하고 PD-1/PD-L1 차단 요법의 효능에 영향을 줄 수 있다.<sup>13,14</sup> 마지막으로, *H. pylori* 감염은 장내 미생물군에 변화를 가져올 수 있으며, 이는 PD-1/PD-L1 차단 요법의 효능에 영향을 미칠 수 있다. *H. pylori* 감염은 위산을 감소시키고 위 미세환경을 변화시킬 수 있으며, 이는 결국 위장관 공생 미생물군의 후속 집락화에 영향을 미칠 수 있

다.<sup>15</sup> *H. pylori*에 감염된 개체에서 렙틴과 그렐린의 분비 감소는 위산 분비와 면역 반응을 조절하여 위장관 미세 환경에 간접적으로 영향을 미쳐 위장관의 미생물 구성을 변화시킬 수 있다.<sup>16-18</sup> 위장관 미생물은 장내 다른 미생물에 영향을 주어 생태계를 변화시키고, 자가포식과 세포사멸을 유도하는 장 상피 세포 및 장 관련 림프 조직을 포함한 장벽에 영향을 주고, 중앙 관련 항원과 교차 반응하는 미생물 항원에 대한 면역 반응을 유도하는 등의 기전을 통해 숙주 면역과 암 치료 반응에 영향을 미칠 수 있다.<sup>1</sup>

이번 메타 분석에 포함된 각 연구에서는 *H. pylori* 감염을 확인하는데 대변 항원 검사, 요소 호기 검사, 조직학적 검사, 면역효소측정법(ELISA) 등을 일관되지 않게 사용하였으며 이는 결과에 영향을 미칠 수 있겠다. 또한, 이 메타 분석에 포함된 각 연구들은 후향적 연구이고 표본 크기가 작으므로 향후 정확한 상관 관계를 추가로 검증하기 위한 다기관, 대규모 표본 및 전향적 임상 연구가 필요하겠다. 아직까지 근거는 부족하지만 이번 연구결과에서 이와 같은 결과가 도출되었고 병태 생리학적으로도 *H. pylori* 감염이 암 면역치료의 효과를 감소시킬 수 있다는 근거도 많이 있어 면역항암치료의 효과를 높이기 위한 한 방법으로 *H. pylori* 양성자에게는 면역 치료 전에 제균 치료를 시행하는 것을 고려해 볼 만하겠다.

**ORCID iD**

Ju Yup Lee

<https://orcid.org/0000-0003-0021-5354>

**REFERENCES**

- Gong X, Shen L, Xie J, Liu D, Xie Y, Liu D. *Helicobacter pylori* infection reduces the efficacy of cancer immunotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2023;28:e13011.
- Che H, Xiong Q, Ma J, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with survival outcomes in advanced gastric cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *BMC Cancer* 2022;22:904.
- Oster P, Vaillant L, Riva E, et al. *Helicobacter pylori* infection has a detrimental impact on the efficacy of cancer immunotherapies. *Gut* 2022;71:457-466.

4. Tonneau M, Nolin-Lapalme A, Kazandjian S, et al. *Helicobacter pylori* serology is associated with worse overall survival in patients with melanoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology* 2022;11:2096535.
5. Cheng WY, Wu CY, Yu J. The role of gut microbiota in cancer treatment: friend or foe? *Gut* 2020;69:1867-1876.
6. Altobelli A, Bauer M, Velez K, Cover TL, Müller A. *Helicobacter pylori* VacA targets myeloid cells in the gastric lamina propria to promote peripherally induced regulatory T-cell differentiation and persistent infection. *mBio* 2019;10:e00261-19.
7. Shi Y, Zheng H, Wang M, Ding S. Influence of *Helicobacter pylori* infection on PD-1/PD-L1 blockade therapy needs more attention. *Helicobacter* 2022;27:e12878.
8. Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance. *Annu Rev Pathol* 2021;16:223-249.
9. Ricci V, Giannouli M, Romano M, Zarrilli R. *Helicobacter pylori* gamma-glutamyl transpeptidase and its pathogenic role. *World J Gastroenterol* 2014;20:630-638.
10. Engler DB, Reuter S, van Wijck Y, et al. Effective treatment of allergic airway inflammation with *Helicobacter pylori* immunomodulators requires BATF3-dependent dendritic cells and IL-10. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:11810-11815.
11. Xiang X, Wu Y, Li H, Li C, Yan L, Li Q. Plasmacytoid dendritic cell-derived type I interferon is involved in *Helicobacter pylori* infection-induced differentiation of schlafen 4-expressing myeloid-derived suppressor cells. *Infect Immun* 2021;89:e0040721.
12. Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol* 2012;12:253-268.
13. Taube JM, Anders RA, Young GD, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med* 2012;4:127ra37.
14. Dong P, Xiong Y, Yue J, Hanley SJB, Watari H. Tumor-intrinsic PD-L1 signaling in cancer initiation, development and treatment: beyond immune evasion. *Front Oncol* 2018;8:386.
15. Chen CC, Liou JM, Lee YC, Hong TC, El-Omar EM, Wu MS. The interplay between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes* 2021;13:1-22.
16. Kienesberger S, Cox LM, Livanos A, et al. Gastric *Helicobacter pylori* infection affects local and distant microbial populations and host responses. *Cell Rep* 2016;14:1395-1407.
17. Baatar D, Patel K, Taub DD. The effects of ghrelin on inflammation and the immune system. *Mol Cell Endocrinol* 2011;340:44-58.
18. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 2004;4:371-379.