

ORIGINAL ARTICLE

헬리코박터 음성 혹은 제균에 반응이 없는 위 점막 연관 림프조직 림프종에서 방사선 치료의 임상적 유용성

박병삼, 이시형

영남대학교 의과대학 내과학교실

Clinical Efficacy of Radiotherapy in *Helicobacter pylori* Negative or Unresponsive to Eradication Therapy Primary Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma

Byung Sam Park and Si Hyung Lee

Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Background/Aims: The eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is an effective treatment in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma associated with *H. pylori* infection. However, the treatment strategy in gastric MALT lymphoma patients who are *H. pylori*-negative or unresponsive to *H. pylori* eradication therapy remains controversial. In this study, we investigated the clinical efficacy of treatments other than *H. pylori* eradication therapy in these groups of patients.

Methods: This was a retrospective single-center study based on the medical records of patients diagnosed with gastric MALT lymphoma at Yeungnam University Medical Center between January 2005 and December 2016. Patients were treated with *H. pylori* eradication therapy, chemotherapy, or radiotherapy according to their *H. pylori* infection status and stage of gastric MALT lymphoma.

Results: Of the 68 eligible patients, 50 were enrolled in the study. Of the 42 patients with *H. pylori*-positive gastric MALT lymphoma, 36 (81.7%) were treated with *H. pylori* eradication therapy as primary treatment and 25 (69.4%) achieved a complete response (CR). Patients without a CR after *H. pylori* eradication therapy ($n=11$, 30.6%) received radiotherapy as a secondary treatment. Two patients with *H. pylori*-positive gastric MALT lymphoma and eight with *H. pylori*-negative gastric MALT lymphoma received radiotherapy as the primary treatment. CR was achieved in all 21 patients treated with radiotherapy as primary or secondary treatment. The 5-year progression-free survival rate after radiotherapy was 92.9%.

Conclusions: Radiotherapy may be a worthwhile treatment option in patients with *H. pylori*-negative MALT lymphoma or *H. pylori*-positive MALT lymphoma that is not responsive to *H. pylori* eradication therapy. (Korean J Gastroenterol 2019;73:19-25)

Key Words: Lymphoma, B-cell, marginal zone; Stomach neoplasms; *Helicobacter Pylori*; Radiotherapy

서론

점막 연관 림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 림프종은 모든 B세포 기원 림프종의 5-8%를 차지하며,^{1,2} 위장관, 특히 위에서 가장 흔하게 발생한다. 위

MALT 림프종은 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 감염과 밀접한 관련이 있다. 위 MALT 림프종의 90%에서 *H. pylori* 감염이 동반되어 있고,^{3,4} 이러한 환자의 80%에서 *H. pylori* 제균 치료로 관해를 유도할 수 있다.^{3,5} 또한 위 MALT 림프종에서 *H. pylori* 제균 치료 후의 장기 예후

Received July 30, 2018. Revised November 17, 2018. Accepted November 23, 2018.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://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. Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이시형, 42415, 대구시 남구 현충로 170, 영남대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Si Hyung Lee, Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea. Tel: +82-53-620-3830, Fax: +82-53-623-8038, E-mail: dr9696@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7221-7506>

Financial support: This work was supported by the 2017 Yeungnam University Research Grant (217A480003).

Conflict of interest: None.

도 양호하게 보고되고 있다.^{6,7} 이에 *H. pylori* 제균 치료는 국소 위 MALT 림프종의 첫 번째 치료 방안으로 제시되고 있다.

하지만 *H. pylori* 양성 위 MALT 림프종의 일부에서는 *H. pylori* 제균 치료에 반응을 보이지 않으며, 위 MALT 림프종의 약 5-10%는 *H. pylori* 감염의 증거가 없다. 이러한 경우에 기다리고 지켜보는 전략(watch and wait), 항암화학요법, 방사선 치료 등 여러 치료 방안이 제시되고 있다.³ 위와 위 주변 림프절을 포함한 중선량(24-30 Gray)의 방사선 치료의 경우 좋은 효과가 보고되고 있으나, 국소적 위 MALT 림프종의 경우 아직까지 대규모 무작위 연구는 없는 실정이다.^{8,9} 항암화학요법은 가장 효과적인 요법(regimen)에 대한 증거가 아직은 부족하며, t (11;18) 유무가 항암화학요법의 효과에 영향을 미칠 수 있다.¹⁰ 또한 항암화학요법을 통한 전신 치료는 국소 질환에서 적절하지 않아 방사선 치료와 같은 국소 치료에 실패한 경우에 고려될 수 있는 치료 방안이다.¹¹ 현재까지 *H. pylori* 음성이거나 *H. pylori* 제균 치료에 반응을 보이지 않는 위 MALT 림프종의 치료에 있어서 일치된 합의나 권고는 아직 없으며 치료 방안에 대하여 논란이 있는 실정이다. 이에 *H. pylori* 제균 치료에 반응이 없거나 *H. pylori* 감염의 증거가 없는 환자에서 방사선 치료와 같은 *H. pylori* 제균 치료 외 치료 방안의 치료적 효과 및 임상 양상을 알아보기 위하여 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 방법

본 연구는 후향적 연구로 2005년 3월 1일부터 2016년 12월 31일까지 영남대학교 의료원에서 위 MALT 림프종을 진단받은 환자들을 대상으로 진행하였다. 내시경을 통한 조직 검사로 위 MALT 림프종을 진단하였으며, 급성 요소분해효소 검사(rapid urase test)로 진단시 *H. pylori* 감염 유무를 평가하였다. 질환의 병기 평가를 위하여 혈액학적 검사, 전산화단층촬영(CT), 골수 생검 등을 실시하였다. 병기 평가는 위장관 림프종의 병기 평가에 사용되는 Lugano staging system¹²을 사용하였다. 추적 관찰 기간이 3개월 미만인 환자들은 본 연구에서 제외하였다.

2. 치료 방법 및 반응 평가

각각의 환자들은 질환의 병기 및 *H. pylori* 감염 상태 등에 따라 *H. pylori* 제균 치료, 항암화학요법, 방사선 치료 중 한 가지 방법으로 치료를 하였다. 치료 종료 2-3개월 후 내시경 및 내시경 조직 검사를 통하여 치료 반응을 평가하였으며, 필요시 CT 등 영상학적 검사를 추가적으로 시행하였다. 치료 종료 후 시행한 추적 내시경 및 내시경 조직 검사에서 MALT

림프종의 증거가 없고, 이러한 상태가 한 차례 더 시행한 내시경 조직 검사에서 지속되는 경우 완전 관해(complete response)로 정의하였고, 그 외의 경우에는 비관해(no complete response)로 정의하였다.

H. pylori 제균 치료는 아목시실린(1000 mg, 1일 2회), 클레리스로마이신(500 mg, 1일 2회), 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor)의 표준 3제 요법을 1-2주간 실시하였다. *H. pylori* 제균 치료 성공 여부는 급성 요소분해효소 검사, Giemsa 염색을 이용한 내시경 조직 검사, 요소호기 검사(urea breath test) 등으로 평가하였다. 항암화학요법은 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone의 약제를 병용하여 시행하였으며, 매 3주마다 실시하여 총 6회 실시하였다. 방사선 치료 시작 전 CT simulator를 이용하여 시뮬레이션 시행 후 방사선 치료를 시행하였으며, 총 방사선 용량은 평균 31.4±2.4 Gy/16.6±1.7 fraction이었다. 방사선 치료를 시행하는 도중에 발생하는 이상반응 유무를 정도에 따라 경도, 중등도, 중증, 생명을 위협하는 등의 4단계로 평가하였다.

3. 통계분석

각 환자들의 인구통계학적 인자들과 의학적 자료들은 본원의 전자 의무기록 차트 리뷰를 통하여 수집하고 분석하였다. 연속적인 변수들은 평균과 표준편차를 이용하여 값을 제시하였고, 비연속적인 변수들은 각각의 수치와 백분율을 이용하여 제시하였다. 카플란-마이어 방법을 통하여 무진행 생존율(progression free survival)을 측정하였다. 모든 통계적 분석은 마이크로소프트 윈도우용으로 나온 SPSS version 20.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특징

연구 기간 동안 총 68명의 환자들이 위 MALT 림프종으로 진단되었다. 이 중 18명은 추적 관찰에서 탈락되어 최종적으로 50명이 본 연구에 포함되었다. 연구 대상자의 임상 특징은 Table 1과 같다. 평균 연령은 55.4세, 남녀비는 18:32로 상대적으로 여성에서 유병률이 높았다. 연구 대상자 중 B 증상이 있는 경우는 드물어 단지 2예(4%)에 불과하였으며, 혈청 LDH의 평균값도 354.5 mg/dL로 정상 범위 이내였다. 골수 생검은 15예(30%)에서 시행하였으며, 질환의 골수 침범이 존재하는 경우는 없었다. 진단 시점에서 대부분(90.0%) Lugano 병기 I기로 국소 질환의 양상이었으며, 1예(2%)에서 진단 시점에 복막 파종의 원격 전이를 동반하고 있었다.

2. 치료 반응

1) *H. pylori* 양성 환자

연구 대상자 전체 중 42명(84.0%)에서 *H. pylori* 감염이 확인되었고, 42예 모두에서 표준 3제 요법으로 *H. pylori* 제균 치료를 시행하였다(Table 2). *H. pylori* 제균 치료를 시행한 42예 중 1예는 *H. pylori* 제균 성공 여부를 확인할 수 없었고, 39예에서 제균이 성공하여 95.1%의 제균 성공률을 보였다. 표준 3제 요법으로 *H. pylori* 제균에 실패한 2예 중 1예는 추가 표준 3제의 14일 요법으로 *H. pylori* 제균에 성공하였으며, 다른 1예는 bismuth를 포함한 4제의 14일 요법으로 *H.*

pylori 제균에 성공하였다.

H. pylori 감염이 확인된 42예 중 36예(85.7%)에서 위 MALT 림프종에 대한 초치료로 *H. pylori* 제균 치료 단독 요법을 시행하였다. 치료 반응 평가를 위한 추적 내시경 및 조직 검사는 *H. pylori* 제균 치료 종료 2.0±0.8개월 및 6.4±2.3개월 후에 2차례 시행하였으며, *H. pylori* 제균 치료를 시행한 36예 중 25예(69.4%)에서 치료 후 완전 관해를 보였다.

H. pylori 제균 치료로 완전 관해를 이룬 25명의 환자 중 1예(4.0%)에서 추적 관찰 기간 동안 위 MALT 림프종이 진행하였다. *H. pylori* 제균 치료 8개월 추적 내시경 조직 검사에서 위 MALT 림프종 재발이 확인되었으며, 재발 시점에서 *H. pylori* 재감염 소견은 보이지 않았다. 재발 후 방사선 치료를 추가로 시행하였으며, 이후 완전 관해를 이루었다(Fig. 1).

H. pylori 제균 치료로 완전 관해를 보이지 못한 11예(30.6%)는 2차 치료로 방사선 치료를 시행하였다. 제균 치료 종료 3.4±1.7개월 후 방사선 치료를 시작하였으며, 방사선 치료를 받은 모든 환자(100%)가 완전 관해를 이루었다.

H. pylori 양성인 42예에서 *H. pylori* 제균 치료를 초치료

Table 1. Baseline Characteristics of Study Subjects

	Value
Age (years)	55.4±11.7
Male:female	18:32
Follow-up periods (months)	46.8±33.6
B symptoms	2 (4.0)
LDH (mg/dL)	354.5±85.9
Bone marrow biopsy	15 (30.0)
Bone marrow involvement	0 (0.0)
Stage by Lugano staging system	
I	45 (90.0)
II1	4 (8.0)
II2	0 (0.0)
IIE	0 (0.0)
IV	1 (2.0)
Lesion number	
Single	31 (62.0)
Multiple	19 (38.0)
Lesion Location	
Cardia	0 (0.0)
Fundus	3 (6.0)
Body	34 (68.0)
Antrum	10 (20.0)
Angle	3 (6.0)
Lesion type	
Exophytic type	2 (4.0)
Ulceroinfiltrative type	11 (22.0)
Ilc type	10 (20.0)
Erosion	4 (8.0)
Discoloration	2 (4.0)
Fold hypertrophic type	3 (6.0)
Cobblestone mucosa type	18 (36.0)
<i>H. pylori</i> Infection	42 (84.0)

Values are presented as mean±standard deviation or n (%).
LDH, lactic dehydrogenase; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*.

Table 2. Treatment Details of Study Subjects

	Value
<i>H. pylori</i> eradication therapy	42 (84.0)
Eradication therapy alone	36 (87.5)
Eradication therapy with radiotherapy	2 (4.8)
Eradication therapy with chemotherapy	4 (9.5)
Duration of <i>H. pylori</i> eradication therapy	
7 days	11 (26.2)
10 days	3 (7.1)
14 days	26 (61.9)
Unknown	2 (4.8)
<i>H. pylori</i> eradication rate	39/41 (95.1)
Test for <i>H. pylori</i> eradication success	
Rapid urase test and biopsy with Giemsa stain	14 (34.1)
Rapid urase test and UBT test	1 (2.4)
Rapid urase test alone	19 (46.3)
Biopsy with Giemsa stain alone	5 (12.2)
UBT test alone	2 (4.9)
Radiotherapy	21 (42.0)
Total radiation dose (Gy)	31.3±2.4
Fraction	16.6±1.7
Adverse events	
Grade 1	11 (52.4)
Grade 2	3 (14.3)
Grade 3-4	0 (0.0)

Values are presented as mean±standard deviation or n (%).
H. pylori, *Helicobacter pylori*; UBT, urea breath test; Gy, Gray.

로 시행한 36예를 제외한 6명의 환자 중 2예(4.8%)는 *H. pylori* 제균 치료와 동시에 방사선 치료를 시행하였고, 4예(9.5%)는 *H. pylori* 제균 치료와 동시에 항암화학요법을 실시하였다. *H. pylori* 제균 치료와 동시에 방사선 치료를 시행한 2예 모두에서 위 MALT 림프종은 완전 관해를 이루었고, *H. pylori* 제균도 성공하였다. 2예 중 1예는 방사선 치료 종료 17.4개월 후 위 MALT 림프종이 재발하여 2차 치료로 방사선 치료를 시행하였고, 추가적인 완전 관해를 달성하였다. *H. pylori* 제균 치료와 동시에 항암화학요법을 시행한 4예 중 3예(75%)에서 완전 관해를 확인할 수 있었으며, 3예 모두 추적 관찰 기간 동안 재발은 없었다. 하지만 1예는 진단 시점에서 복막 파종의 원격 전이를 동반한 상태였고(병기 IV), 항암화학요법에도 불구하고 질환이 진행하여 진단 6.8개월 후 사망하였다(Fig. 1).

2) *H. pylori* 음성 환자

위 MALT 림프종의 진단 시 *H. pylori* 감염의 증거가 없는 8예는 초치료로 방사선 치료를 시행하였다. 방사선 치료를 실시한 8예 모두(100%)에서 치료 후 완전 관해에 도달하였으며, 추적 관찰 기간 동안 위 MALT 림프종의 재발은 없었다(Fig. 1).

3. 무진행 생존율

평균 추적 관찰 기간은 42.5개월(범위, 3.0-133.6개월)이었다. 추적 관찰 기간 동안 1예에서 치료 중 질환이 악화되었고, 2예에서 완전 관해 후 재발하였다. 전체 환자에서 치료 후 질환의 진행까지 중앙값 7.9개월(범위, 6.8-19.3개월)이 걸렸으며, 5년 무진행 생존율은 93.1%였다(Fig. 2). 1차 또는 2차 치료로 방사선 치료를 받은 21예 중 1예에서 추적 관찰 기간 동안 위 MALT 림프종이 진행하였고, 질환의 진행까지 19.3개월이 걸렸다. 위 MALT 림프종 치료로 방사선 치료를 받은 환자의 5년 무진행 생존율은 92.9%였다(Fig. 2). 전체 환자 중 치료 후 질환이 진행한 3예 중 2예에서 추가 방사선 치료를 시행하였으며, 2예 모두에서 추가적인 완전 관해에 도달할 수 있었다(Table 3). 하지만 1예는 항암화학요법 시작 6.8개월 후 질환이 진행하여 사망에 이르렀다.

고 찰

H. pylori 감염은 위 MALT 림프종의 발병에 있어서 중요한 역할을 한다. 위 MALT 림프종은 *H. pylori* 제균 치료로 대개 60-90%의 완전 관해율을 달성할 수 있다고 알려져 있으며,¹³⁻¹⁵ 최근 연구들에서는 80-86% 정도의 완전 관해율이 보고

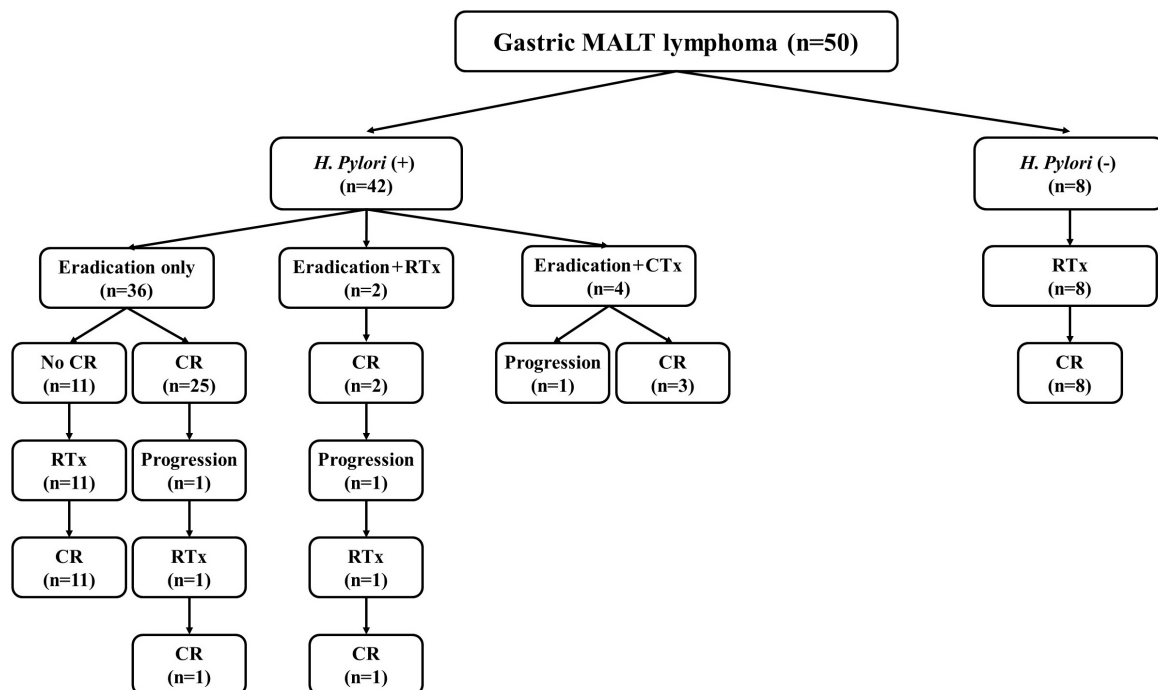


Fig. 1. Treatment pathway and outcomes for patients. In total 50 patients, 42 patients (84.0%) had *H. pylori* infection. Eleven patients with no-CR after *H. pylori* eradication therapy received radiotherapy as secondary treatment and all achieved CR without relapse. Eight patients with *H. pylori*-negative gastric MALT lymphoma were treated with radiotherapy as the primary treatment and the CR rate after radiotherapy was 100%. MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*; RTx, radiotherapy; CTx, chemotherapy; CR, complete response.

되고 있다.^{16,17} 이에 National Comprehensive Cancer Network 가이드라인에서 *H. pylori* 양성 위 MALT 림프종 치료에 *H. pylori* 제균 치료를 첫 번째 치료 방안으로 제시하고 있다.¹⁸ 위 MALT 림프종에서 *H. pylori* 양성률은 대개 높은 편이며 한 연구에서는 *H. pylori* 감염 유병률이 거의 90%까지 보고되기도 한다.¹⁹ 본 연구에서 *H. pylori* 유병률은 84.0%였으며, *H. pylori* 양성 위 MALT 림프종 환자 중 *H. pylori* 제균 치료로 69.4%에서 완전 관해에 도달할 수 있었다. 더욱이 *H. pylori* 양성 위 MALT 림프종의 경우 *H. pylori* 제균 치료 1년 이후에 조직학적 완전 관해에 도달하는 경우도 있어,²⁰ 당장 *H. pylori* 제균 치료에 반응을 보이지 않더라도 추가 치료 없이 기다리며 관찰하는 치료 전략(wait and see)을 취하여 볼 수 있다.²¹ 하지만 wait and see의 치료 전략은 아직까지는 완전하게 정립된 치료 방안이 아니며, 더욱이 환자의 불안감 등 기타 다른 요인으로 이러한 치료 전략이 제한될 수 있다.

H. pylori 감염의 증거가 없는 위 MALT 림프종의 경우에도 *H. pylori* 제균 치료는 1차 치료로 고려할 수 있는 치료적

옵션이다.²¹ *H. pylori* 음성 위 MALT 림프종에서 *H. pylori* 제균 치료의 반응률은 적게는 11.1%에서 많게는 57.1%에 이르기까지 다양하게 보고되고 있으며, 긍정적인 치료 반응을 보고한 연구들이 있으나 전반적인 *H. pylori* 음성 위 MALT 림프종에 대한 *H. pylori* 제균 치료의 치료 반응률은 *H. pylori* 양성 위 MALT 림프종에 비하여 낮게 보고되고 있는 실정이다.²²⁻²⁴

위 MALT 림프종에 대한 방사선 치료의 반응률은 높은 편으로 90% 이상 완전 관해율을 보이며, 5년 생존율 95% 이상 및 10년 생존율 70%로 장기간 예후 역시 매우 훌륭하다.^{8,25-30} 더욱이 National Comprehensive Cancer Network 가이드라인에서는 *H. pylori* 제균 치료에 반응을 보이지 않는 *H. pylori* 양성 위 MALT 림프종의 경우 방사선 치료를 수술이나 항암화학요법보다 우선적으로 제시하고 있다.¹⁸ 반면, 방사선 치료에 따른 독성은 적어, 천공이나 출혈과 같이 방사선 치료에 따른 심각한 이상반응이 발생할 위험은 4% 미만으로 알려져 있다.³¹ 본 연구에서 1차 치료로 방사선 치료를 시행한 10예(*H. pylori* 양성 2예, *H. pylori* 음성 8예) 및 구제 요법으로 방사선 치료를 시행한, *H. pylori* 제균 치료에 반응하지 않는 *H. pylori* 양성 위 MALT 림프종 11예 등 방사선 치료를 시행한 21예 모두에서 치료 후 완전 관해를 달성하였다. 또한, 방사선 치료에 따른 독성으로 치료를 중단한 경우는 없었다. 1차 치료로 방사선 치료를 시행한 10예 중 추적 관찰 기간 동안 1예에서 위 MALT 림프종이 재발하였으며, 재발 후 2차 치료로 방사선 치료를 시행하여 완전 관해를 재달성 할 수 있었다. 본 방사선 치료를 한 환자의 5년 무진행 생존율은 92.9%로 이전의 연구들과 비슷한 양상으로 좋은 예후를 보였다.

본 연구에서는 표준 3제 요법에 대한 95.1%의 *H. pylori* 제균 성공률을 보였다. 95.1%의 제균 성공률은 최근의 경향에 비하여 매우 높은 편이며, 본 연구와 동일 지역에서 시행된 표준 3제 요법에 대한 *H. pylori* 제균 성공률에 관한 연구와 비교하였을 때도 다소 높은 수준이다.^{32,33} 반면, 높은 수준의 제균 성공률에 비하여 *H. pylori* 제균 치료에 대한 위 MALT 림프종의 관해율은 69.4%로 다소 떨어지는 양상이다.^{6,7} 급성 요소분해효소 검사와 조직 검사의 경우 *H. pylori* 제균 치료 후에는 박멸 여부와 관계없이 *H. pylori* 집락의 감소와 불균

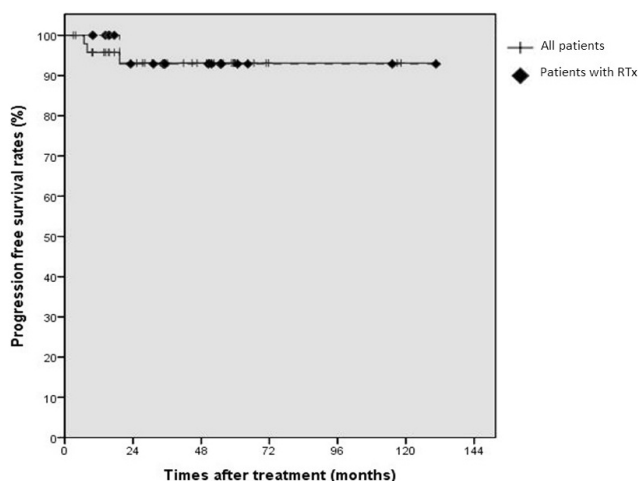


Fig. 2. Progression-free survival rates after treatment. 5-year progression-free survival rate of all patients was 91.1%. Median survival period after all treatments was 7.4 months (range, 4.3-19.3 months). 5-year progression-free survival rate after radiotherapy was 92.3%. Median survival period after radiotherapy was 34.6 months (range, 9.8-133.6 months). RTx, radiotherapy.

Table 3. Patients Whose Gastric MALT Lymphoma Had Progressed during Follow-up Periods

	Age (years)	Sex	Stage	<i>H. pylori</i> infection	<i>H. pylori</i> eradication	1st Tx	TTP (months)	2nd Tx	Final result
Case 1	64	F	I	Positive	Yes	Era	7.9	RTx	CR
Case 2	63	M	I	Positive	Yes	RTx	19.3	RTx	CR
Case 3	34	M	IV	Positive	Yes	CTx	6.8	-	Death

MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*; Tx, treatment; TTP, time to progression; F, female; Era, eradication therapy; RTx, radiotherapy; CR, complete response; M, male; CTx, chemotherapy.

등 분포 등으로 인하여 위음성의 가능성이 있어 검사 시 전정부와 체부에서 적어도 2개 이상의 조직을 얻어 검사를 시행할 것을 권고하고 있다.³⁴ 본 연구에서 *H. pylori* 제균 치료 후 제균 여부를 판정하기 위하여 사용된 급성 요소분해효소 검사, Giemsa 염색을 이용한 조직 검사, 요소호기 검사 등의 3가지 검사 중 2가지 검사를 동시에 사용한 경우는 42예 중 15예(급성 요소분해효소 검사와 조직 검사를 동시에 시행한 14예와 급성 요소분해효소 검사와 요소호기 검사를 동시에 시행한 1예, 35.7%)인 반면, 3가지 검사 중 한 가지 검사만으로 *H. pylori* 제균 여부를 평가한 경우는 27예(64.3%)로 특히 급성 요소분해효소 검사 혹은 조직 검사 단독만 사용한 경우가 25예로 대부분을 차지하였다. 또한 급성 요소분해효소 검사 및 조직 검사 시 전정부와 체부에서 2개 이상의 조직을 얻어 검사를 시행하였는지 명확히 평가할 수 없었다. 이러한 요인들은 *H. pylori* 제균 여부를 평가하기 위하여 시행된 급성 요소분해효소 검사 또는 조직 검사 결과의 위음성을 가능성을 높이고, 최종적으로 *H. pylori* 제균율이 과대평가되었을 가능성을 배제할 수 없을 것이다.

본 연구는 몇몇 제한점이 있다. 첫째, 본 연구는 후향적 연구로 연구 대상자 선정, 치료 방법 선정, 치료 반응 평가에 제한이 있다. 특히 연구 대상자의 선정 및 치료 방법을 선택하는데 있어서 높은 수준의 일관성을 유지하는데 한계가 있었다. 둘째, 본 연구에 선정된 연구 대상자 수는 비교적 적으며, 특히 *H. pylori* 음성 위 MALT 림프종 환자의 수는 10명에 불과할 정도로 적다. 끝으로, 분자생물학적 유전학적 분석을 시행하지 못하였으며, 특히 t(11;18)/API2-MALT1 상태에 대한 평가를 시행하지 못하였다. 하지만 본 연구는 이러한 제한점에도 불구하고 위 MALT 림프종 환자의 치료 계획을 수립하는데 도움이 되는 연구라는 점에서 의의가 있다고 할 수 있을 것이다. 결론적으로, 방사선 치료는 *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종과 *H. pylori* 제균 치료에 반응하지 않는 *H. pylori* 양성 환자의 치료에 매우 효과적인 치료 방안이 될 수 있으며, 양호한 장기적 예후를 기대할 수 있을 것이다.

요 약

목적: 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*) 제균 치료는 위 MALT 림프종 치료에 효과적인 방법이다. 그러나 *H. pylori* 감염 증거가 없거나 *H. pylori* 제균 치료에 반응을 보이지 않는 위 MALT 림프종 환자에서 여러 가지 치료 방안이 제시되고 있으나 아직까지 일치된 방안이나 권고가 없는 실정이다. 이에 저자들은 *H. pylori* 제균 치료에 반응을 보이지 않거나 *H. pylori* 감염의 증거가 없는 환자에서 방사선 치료와 같은 *H. pylori* 제균 치료 외 치료 방안의 치료적 효과 및 임상 양상을

알아보고자 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법: 2005년 1월부터 2016년 12월까지 영남대학교 의료원에서 위 MALT 림프종을 진단받은 환자들을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 내시경 및 내시경 조직 검사를 시행하여 위 MALT 림프종을 진단하였으며, 질환의 병기 및 *H. pylori* 감염 상태에 따라 *H. pylori* 제균 치료, 항암화학요법, 방사선 치료 중 한 가지 방법으로 치료를 하고 치료 반응 및 임상 경과를 평가하였다.

결과: 전체 68명이 위 MALT 림프종으로 진단되었으며, 최종 50명의 환자가 본 연구의 대상으로 선정되었다. 평균 나이는 55.4 ± 11.7 세였고, 평균 추적 관찰 기간은 42.5 ± 31.0 개월이었다. 42예의 *H. pylori* 양성 위 MALT 림프종 환자 중 36예(85.7%)에서 *H. pylori* 제균 치료를 1차 치료로 시행하였으며, 25예(69.4%)에서 완전 관해에 도달하였다. *H. pylori* 제균 치료 후 완전 관해에 도달하지 못한 11예(30.6%)에서 2차 치료로 방사선 치료를 시행하였으며, 모든 환자가 완전 관해에 도달할 수 있었다. *H. pylori* 양성인 위 MALT 림프종 환자 중 2예는 1차 치료로 *H. pylori* 제균 치료와 동시에 방사선 치료를 시행하였고, 2예 모두 완전 관해를 보였다. *H. pylori* 감염의 증거가 없는 8예는 1차 치료로 방사선 치료를 시행하였고, 모두 완전 관해를 달성하였다. 1차 또는 2차 치료로 방사선 치료를 받은 21예는 모두 치료 후 완전 관해에 도달하였으며, 1예에서 추적 관찰 기간 동안 위 MALT 림프종이 진행하였고 방사선 치료를 받은 환자의 5년 무진행 생존율은 92.9%였다.

결론: 방사선 치료는 *H. pylori* 음성 위 MALT 림프종과 *H. pylori* 제균 치료에 반응을 보이지 않는 *H. pylori* 양성 위 MALT 림프종의 치료에 효과적인 치료 방안이 될 수 있다.

색인단어: 림프종 B세포 변연대, 위 종양, 헬리코박터 파일로리, 방사선 치료

REFERENCES

1. A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The non-Hodgkin's lymphoma classification project. *Blood* 1997;89:3909-3918.
2. Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer* 2013;119:629-638.
3. Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BM, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011;60:747-758.
4. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi144-vi148.
5. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid

- tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:105-110.
6. Ono S, Kato M, Takagi K, et al. Long-term treatment of localized gastric marginal zone B-cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma including incidence of metachronous gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:804-809.
 7. 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. *Gut* 2012;61:507-513.
 8. Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman BM, et al. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, international extranodal lymphoma study group study. *Ann Oncol* 2013;24:1344-1351.
 9. Ruskoné-Fourmestreaux A, Matysiak-Budnik T, Fabiani B, et al. Exclusive moderate-dose radiotherapy in gastric marginal zone B-cell MALT lymphoma: results of a prospective study with a long term follow-up. *Radiother Oncol* 2015;117:178-182.
 10. Lévy M, Copie-Bergman C, Gameiro C, et al. Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:5061-5066.
 11. Ikoma N, Badgwell BD, Mansfield PF. Multimodality treatment of gastric lymphoma. *Surg Clin North Am* 2017;97:405-420.
 12. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 1994;5:397-400.
 13. Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-577.
 14. Kim JS, Chung SJ, Choi YS, et al. *Helicobacter pylori* eradication for low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is more successful in inducing remission in distal compared to proximal disease. *Br J Cancer* 2007;96:1324-1328.
 15. Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* in patients with gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1932-1937; quiz 1938.
 16. Choi YJ, Lee DH, Kim JY, et al. Low grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: clinicopathological factors associated with *Helicobacter pylori* eradication and tumor regression. *Clin Endosc* 2011;44:101-108.
 17. Ryu KD, Kim GH, Park SO, et al. Treatment outcome for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma according to *Helicobacter pylori* infection status: a single-center experience. *Gut Liver* 2014;8:408-414.
 18. NCCN Guidelines. [Internet]. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; [updated 2018 May 15; cited 2018 Jul 2]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
 19. Asenjo LM, Gisbert JP. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric MALT lymphoma: a systematic review. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:398-404.
 20. Wündisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005;23:8018-8024.
 21. Thieblemont C, Zucca EA. Clinical aspects and therapy of gastrointestinal MALT lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2017;30:109-117.
 22. Akamatsu T, Mochizuki T, Okiyama Y, Matsumoto A, Miyabayashi H, Ota H. Comparison of localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma with and without *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006;11:86-95.
 23. Choi YJ, Kim N, Paik JH, et al. Characteristics of *Helicobacter pylori*-positive and *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and their influence on clinical outcome. *Helicobacter* 2013;18:197-205.
 24. Gong EJ, Ahn JY, Jung HY, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy is effective as the initial treatment for patients with H. pylori-negative and disseminated gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Gut Liver* 2016;10:706-713.
 25. Vrieling C, de Jong D, Boot H, de Boer JP, Wegman F, Aleman BM. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol* 2008;87:405-411.
 26. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003;21:4157-4164.
 27. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer* 2010;116:3815-3824.
 28. Abe S, Oda I, Inaba K, et al. A retrospective study of 5-year outcomes of radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma refractory to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:917-922.
 29. Kim SW, Lim DH, Ahn YC, et al. Clinical outcomes of radiation therapy for early-stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol* 2013;19:6062-6068.
 30. Yahalom J. Patients with H pylori-independent MALT lymphoma are curable with radiotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2011;25:1147-1149.
 31. Schechter NR, Yahalom J. Low-grade MALT lymphoma of the stomach: a review of treatment options. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1093-1103.
 32. Heo J, Jeon SW. Changes in the eradication rate of conventional triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:141-145.
 33. Jung YS, Lee SH, Park CS, et al. Trends in the eradication rates of *Helicobacter pylori* infection in Daegu and Gyeongsangbuk-do, Korea: multicenter study over 13 years. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:82-89.
 34. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1371-1386.