

REVIEW ARTICLE

위 MALT 림프종의 진단과 치료

최문기, 김광하

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실

Diagnosis and Treatment of Gastric MALT Lymphoma

Mun Ki Choi and Gwang Ha Kim

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma represents approximately 40% of gastric lymphomas, and its incidence is increasing. An early diagnosis for gastric MALT lymphoma is important, but not easy due to non-specific symptoms and endoscopic findings. Diagnosis is based on the histopathologic evaluation of multiple, deep and repeated biopsies taken from normal and any abnormal appearing sites of the stomach. In addition, the presence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection must be determined to determine therapeutic approach. Endoscopic ultrasonography (EUS) is essential for the evaluation of regional lymph nodes and the depth of tumor invasion in the gastric wall, for predicting response to *H. pylori* eradication, and for monitoring tumor regression or recurrence. The eradication of *H. pylori* is recommended as an initial treatment for low-grade gastric MALT lymphoma with *H. pylori* infection. Both radiation therapy and chemotherapy are suitable alternative options for *H. pylori*-negative, refractory, or high-grade gastric MALT lymphoma. But, the role of surgery is diminishing. After treatment, strict endoscopic regular follow-up including EUS is recommended with multiple biopsies. However, controversy remains regarding the best diagnosis, treatment and follow-up strategy for this disease. (Korean J Gastroenterol 2011;57:272-280)

Key Words: Gastric MALT lymphoma; Diagnosis; Treatment

서론

원발성 위 림프종(primary gastric lymphoma)은 위에서 발생하는 악성 종양의 1-7%를 차지하는 비교적 드문 질환이지만, 전체 위장관 림프종의 60-75%를 차지하며 최근 수십 년간 그 발생 빈도가 증가하고 있다.^{1,2} 이 중 조직학적으로 점막 연관림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 림프종이 40% 내외를 차지하고 있고, 나머지 대부분은 미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)이다.¹⁻³ MALT 림프종의 개념은 1983년 Isaacson과 Wright에 의해 체계화되었고, 최근 2008년 WHO에서 extra-nodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT로 분류되어 있다.⁴

저등급 위 MALT 림프종의 90% 이상에서 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염이 위 MALT 림프종의 발생에 중요한 역할을 하고 있고,⁵ *H. pylori* 제균 요법으로 완전 관해를 유도할 수 있어 관심이 증가하고 있다. 하지만 많은 수의 환자에서 무증상이거나 비특이적인 소화기 증상을 호소하고 있기 때문에 초기에 발견하는 것이 쉽지 않다. 또한 내시경 소견이 다양하고 비특이적이며 다발성으로 발생하기 때문에 위염, 양성 궤양, 위선암 등과 육안적 감별이 어렵고, 정확한 조직학적 진단과 육안적인 병변의 범위 결정을 위해 숙련된 경험과 내시경적 술기가 요구된다. 뿐만 아니라 *H. pylori* 제균 치료 후 관해까지의 기간이 길고, 차이가 커서 추적관찰과 관해 판정에 어려움이 있다. 따라서 이번 원고에서는 위 MALT 림프종의 진단과 치료에 대해 최근 지식을 중심으로 정리하고자

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김광하, 602-739, 부산시 서구 아미동 1가 10번지, 부산대학교 의학전문대학원 내과학교실

Correspondence to: Gwang Ha Kim, Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, 1-10, Ami-dong, Seo-gu, Busan 602-739, Korea. Tel: +82-51-240-7869, Fax: +82-51-244-8180, E-mail: doc0224@pusan.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

한다.

위 MALT 림프종의 진단

위 MALT 림프종의 가장 흔한 증상은 소화불량과 명치부 통증이며, 전형적인 B 증상은 1% 미만을 보인다(Table 1).⁶ 그 외 오심 및 구토의 증상이 있을 수 있으며 상부위장관 출혈로 내원하기도 한다. 이러한 소견들은 일반적인 위장 질환들에서도 흔히 관찰되는 비특이적인 증상으로, 결국 위 MALT 임파종의 진단은 내시경 조직검사를 통해 이루어지게 된다.

1. 위 내시경 검사

병변은 모든 위치에서 다양한 형태로 나타날 수 있는데, 주로 전정부와 위각부, 하부 체부에서 흔히 관찰된다.^{7,8} 내시경 검사 시 발적, 미란, 궤양, 위축, 퇴색, 점막하종양, 위암 유사형 등 다양하고 비특이적인 형태로 나타나는데, 이는 종양세포가 점막하층이나 점막 심부층에서 기원하여 점막표층으로 증식하지만 점막표면의 기본구조인 선와상피(foveolar gland)를 남기면서 발육하는 경향을 보이고, 점막병변 및 점막하병변이 혼재되어 나타나기 때문이다. Taal 등⁹은 위 MALT 림프종을 미만침윤형(diffuse infiltration), 궤양형(ulceration), 용종성 용기형(polypoid lesion)으로 분류하였으며, 이후 다양한 육

Table 1. Low-grade Gastric MALT Lymphoma: Most Common Clinical Features⁶

Age (median, year)	63
Male:Female ratio	1:1
Localized disease (stage I)	88%
Bone marrow infiltration	7%
Main symptoms at presentation	
Epigastric or abdominal pain	53%
Dyspepsia	32%
Nausea and vomiting	8%
Gastric bleeding	2%
B symptoms	1%
Elevated LDH	1%
Elevated β_2 -microglobulin	4%
Main endoscopic findings	
Erythema	30%
Erosions	23%
Ulcers	47%
Gastric localization	
Antrum	41%
Body	12%
Fundus	11%
Multifocal	33%
Gastric stump	3%

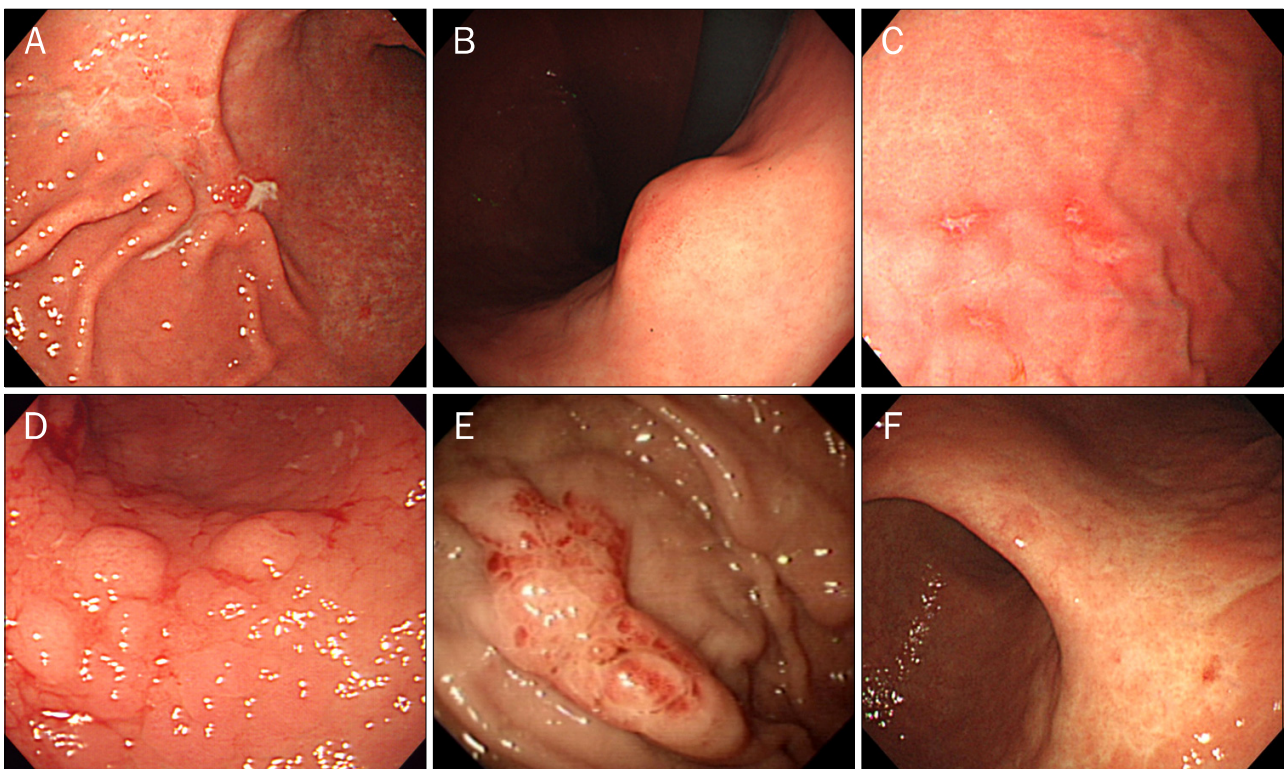


Fig. 1. Endoscopic findings of superficial type gastric MALT lymphoma. (A) Ilc-like type. (B) Submucosal tumor type. (C) Multiple erosion type. (D) Cobblestone-mucosa type. (E) Partial-fold-thickening type. (F) Discoloration type.

Table 2. Differential Points of Endoscopic Findings between EGC IIc and MALT Lymphoma

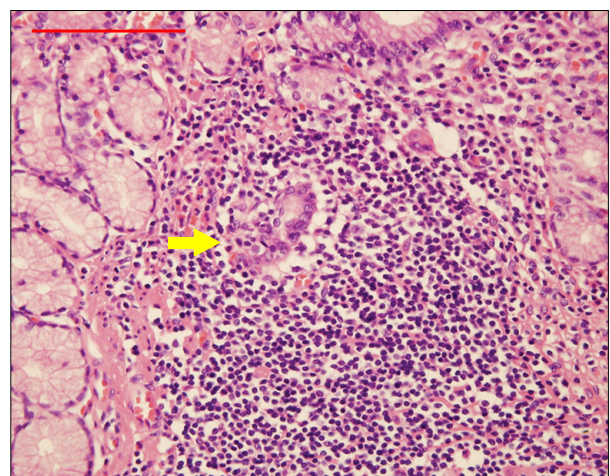
	EGC IIc	MALT lymphoma
Lesion		
Gloss	Decreased	Preserved
Cobblestone appearance	Few	Many
Submucosal tumor-like component	Few	Often
Border		
Distinctness/Continuity	Distinct/Continuity (+)	Indistinct/Continuity (-)
Mucosal folds	Clubbing, abrupt cut-off	Convex or concave tapering
Moth-eaten appearance	Present	Absent
Number of lesions	Single	Single to multiple

EGC, early gastric cancer.

안적 내시경 분류들이 보고되고 있다. Chin 등¹⁰은 위 MALT 림프종을 표재성(superficial) 병변, 점막주름의 비후성(hypertrophic fold) 병변, 궤양침윤형(ulceroinfiltrative) 병변, 종괴형성(ulcerofungating) 병변으로 분류하였으며, 이 중 표재성 병변이 54%로 가장 많았다고 보고하였다. 표재성 병변은 만성 위염과 내시경 소견이 비슷하여 진단이 어려운데, 이들과의 감별을 위해 Yokoi 등¹¹은 표재성 병변을 표면함몰형(IIc-like type), 점막하종양형(submucosal tumor type), 다발성 미란형(multiple erosion type), 조약돌 점막형(cobblestone-mucosa type), 부분적 점막주름 비후형(partial-fold-swelling type), 퇴색형(discoloration type)의 6가지로 재분류하였다. 본원에서는 표재성 MALT 림프종의 내시경 소견을 Yokoi 분류를 토대로 기술하고 있는데(Fig. 1), 실제로 두 개 이상의 형태들이 혼재된 경우가 많다. 특히 표면함몰형 MALT 림프종은 IIc 형태의 조기위암과 감별이 힘든 경우가 많으나, 병변과 경계부를 잘 관찰하면 감별에 도움이 될 수 있다(Table 2).

2. 조직 검사

진단의 기본은 조직검사를 통한 병리학적 진단이지만, 내시경 소견이 위염과 감별이 어려워 조직생검을 시행하지 않는 경우가 많으며, 림프종이 점막하층에 국한되어 있는 경우 조직생검을 시행하여도 위음성을 보일 수 있다.^{12,13} 저등급 위 MALT 림프종의 경우는 75%에서, 고등급 림프종의 경우에는 79%에서만 첫 번째 조직검사서 진단이 된다.¹⁴ 따라서 내시경 검사 시 비특이적인 이상이 있을 때 위 MALT 림프종을 의심해 보는 것이 중요하며, 이런 경우에는 비정상적인 점막 뿐만 아니라 정상 점막에서까지 반복적으로 여러 부위에서 조직채취를 해야 한다. 그 이유는 병변이 다발성으로 존재할 뿐만 아니라 고등급 림프종이 혼재되어 있을 수 있기 때문이다. 또한 가급적으로 큰 검자를 이용하여 점막하층까지 조직생검을 시도하는 것이 필요하다. 난치성 궤양이나 악성 궤양을 시사하는 내시경 소견임에도 생검 결과가 양성인 경우, 그리고

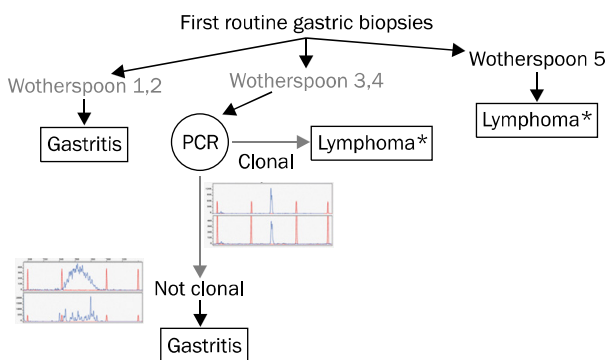
**Fig. 2.** Histological features of gastric MALT lymphoma. Neoplastic lymphoid cells invaded gastric glands (lymphoepithelial lesion, arrow).

점막하종양 형태로 나타날 때에는 점막절제술과 같은 보다 적극적인 조직검사나 면역조직화학염색이 요구된다.

저등급 위 MALT 림프종의 조직 특징은 종양 세포인 중심구 유사세포(centrocyte-like cell) 증식, 형질세포 침윤, 주위 조직과 분비선에 침투하여 파괴하는 특징적인 림프상피병변(lymphoepithelial lesion) 등이다(Fig. 2). MALT 림프종은 주로 작은 크기의 림프구로 이루어진 종양이며, 중심모세포(centroblast)나 면역모세포(immunoblast)처럼 보이는 대세포가 관찰될 수 있으나 그 수가 적다. 이들이 충실성의 세포군집이나 판상으로 증식된 병소를 보이면 DLBCL로 진단한다. 1993년 Wotherspoon 등⁵이 발표한 5등급 체계가 MALT 림프종의 진단에 필요한 조직 기준으로 널리 사용되고 있다(Table 3). 이 중 score 5 병변을 MALT 림프종으로 진단하며, score 3, 4 병변은 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 이용한 면역글로불린 중쇄유전자 재배열(immunoglobulin heavy chain gene rearrangements)을 분석하여 B세포 단클론성(monoclonality)이 증명되어야 MALT 림프종으로 진단할 수 있다(Fig. 3).¹⁵

Table 3. Histologic Scoring of Lymphoid Infiltrations in the Stomach⁵

Score	Diagnosis	Histological features
0	Normal	Scattered plasma cells in lamina propria. No lymphoid follicles.
1	Chronic active gastritis	Small clusters of lymphocytes in lamina propria. No lymphoid follicle. No lymphoepithelial lesions.
2	Chronic active gastritis with florid lymphoid follicle formation	Prominent lymphoid follicles with surrounding mantle zone and plasma cells. No lymphoepithelial lesions.
3	Suspicious lymphoid infiltrate, probably reactive	Lymphoid follicles surrounded by small lymphocytes that infiltrate diffusely in lamina propria and occasionally into epithelium.
4	Suspicious lymphoid infiltrate, probably lymphoma	Lymphoid follicles surrounded by marginal zone cells that infiltrate diffusely in lamina propria and into epithelium in small groups.
5	MALT lymphoma	Presence of dense infiltrate of marginal zone cells in lamina propria with prominent lymphoepithelial lesions.

**Fig. 3.** Algorithm suggested for the diagnostic procedure of gastric biopsies.¹⁵

*Lymphoma of MALT type.

3. 내시경초음파 검사(endoscopic ultrasonography, EUS)

최근 EUS는 위 MALT 림프종의 진단과 치료에 중요한 검사로 인식되고 있다. MALT 림프종의 EUS 소견은 표층발육형(superficially spreading), 미만침윤형(diffusely infiltrating), 종괴형성형(mass forming), 혼합형(mixed)의 4가지 형태로 나타날 수 있는데, 이 중에서 표층발육형과 미만침윤형은 저등급 MALT 림프종에서만 독특하게 나타나는 형태이다.¹⁶ 내시경 조직검사가 불충분할 경우 EUS 유도하 조직생검이 진단에 도움을 줄 수도 있고,^{17,18} 내시경 조직검사의 위음성률을 보완할 수 있다.^{19,20} EUS의 가장 큰 역할은 치료 방침과 예후 결정에 있어 중요한 종양의 침윤 정도 및 국소 림프절 전이 여부를 파악하는 것이다(Table 4) (Fig. 4).¹⁶ 림프종의 침윤 정도는 EUS 검사시 민감도 89%, 특이도 97%, 전체 정확도는 95%이다.^{21,22} 위 MALT 림프종에서 점막층과 점막하층에 국한된 병변, 즉 Ann Arbor 분류(Table 5)²³에서 IE1에 해당하는 병변은 *H. pylori* 제균 요법으로 많은 예에서 관해를 보인다. 따라서 EUS 소견으로 *H. pylori* 제균 치료 후의 MALT 림프종의 치료 효과를 예측할 수 있다. 또한 관해된 MALT 림프종에서 일정한 간격으로 추적한 EUS로 위벽 두

Table 4. EUS Staging of Gastric MALT Lymphoma

T1a	Superficial mucosa (includes the 1 st hyperechoic layer)
T1b	Deeper mucosa to muscularis mucosa (includes up to the 2 nd hypoechoic layer)
T2	To submucosa (includes the 3 rd hyperechoic layer)
T3	Beyond submucosa (includes the 4 th layer corresponding to the muscularis propria and the 5 th layer corresponding to the serosa)

Table 5. Ann Arbor Classification of Extranodal Lymphoma (Modified by Musshoff)²³

IE:	Lymphoma restricted to GI tract on one side of diaphragm
IE1:	Infiltration limited to mucosa and submucosa
IE2:	Lymphoma extending beyond submucosa
IIe:	Lymphoma additionally infiltrating LNs on same side of diaphragm
IIe1:	Infiltration of regional LNs
IIe2:	Infiltration of LNs beyond regional LNs
IIIe:	Lymphoma infiltrating GI tract and/or LNs on both sides of diaphragm
IVe:	Localized infiltration of associated LNs together with diffuse/disseminated extra-GI organs involvement

GI, gastrointestinal; LN, lymph node.

께의 변화를 관찰함으로써 재발 여부를 아는데 도움이 된다. 하지만 조직학적 관해 이후에 천천히 비후된 위벽의 정상화가 일어나므로,²⁴ EUS에서 병변이 남아 있다고 해서 치료 실패나 관해 여부를 정확히 판단하기는 어렵다. 제균 치료 후 충분한 시간이 경과하였음에도 EUS에서 위벽의 비후가 여전히 관찰된다면, 조직 검사에서 음성이라 할지라도 림프종이 잔존해 있을 가능성을 고려해야 한다.²⁰

4. 기타 진단 검사

원발성 위 림프종의 병기 결정을 위해서는 여러 가지 검사가 필요하다(Table 6). 컴퓨터단층촬영은 횡경막 상하의 림프

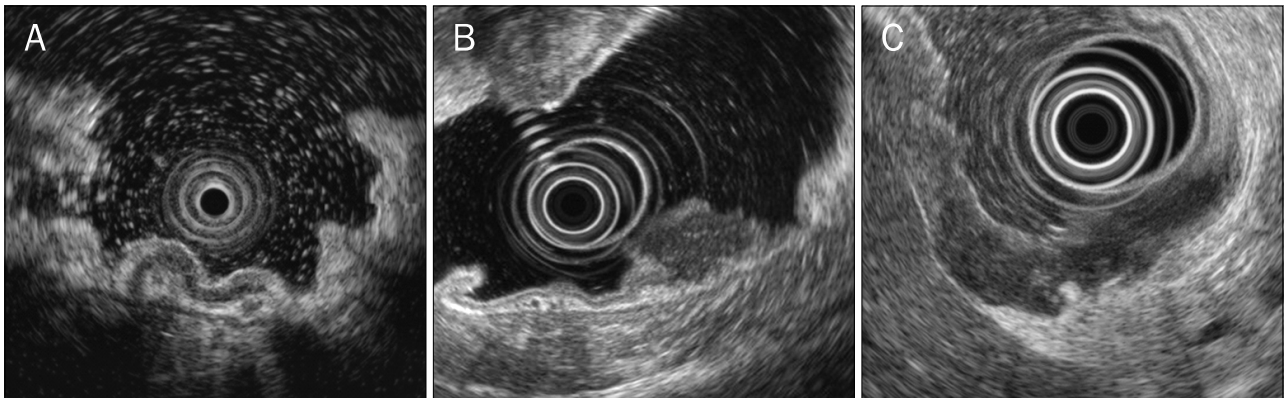


Fig. 4. EUS findings of gastric MALT lymphoma. (A) Tumor limited to the mucosa (T1). (B) Tumor limited to the submucosa (T2). (C) Tumor extended to the serosa (T3).

Table 6. Recommended Staging Procedures for Gastric Lymphoma⁶

History (duration and presence of local or systemic symptoms)
Physical examination (careful evaluation of all lymph node regions, inspection of the upper airways and tonsils, clinical evaluation of the size of liver and spleen, detection of any palpable mass)
Laboratory tests, including complete blood counts and peripheral blood smear, LDH & β_2 -microglobulin levels, evaluation of renal and liver function
Bone marrow biopsy
Standard posteroanterior and lateral chest radiographs
Abdominal and pelvic computed tomography scan
Gastroduodenal endoscopy with multiple gastric biopsies from all the visible lesions and the noninvolved areas with a complete mapping of the organ
Gastric endoscopic ultrasonography

질을 평가하기 위해 도움이 되나 위 주위의 림프절 침범 여부의 판정에는 민감도가 매우 낮다.²⁵ PET 스캔은 DLBCL에서는 진단적 가치가 인정되고 있으나, 위 MALT 림프종은 종양의 크기가 작고 서서히 진행되는 특징 때문에 위음성이 많아 그 유용성이 제한적이다.^{26,27} 위 MALT 림프종의 골수 침범은 10%로 드물지만, 일반혈액검사에서 이상이 없었으나 골수 침범을 보인 위 MALT 림프종 증례도 종종 보고되고 있다.²⁸ 하지만 아직까지 모든 위 MALT 림프종 환자에서 골수 검사를 해야 할 것인가에 대해서는 논란의 여지가 있다.

위 MALT 림프종의 치료

치료 전략 수립에 앞서 앞에서 언급한 바와 같이 정확한 진단과 병기 판정을 시행하는 것이 필수적이다. 저등급 위 MALT 림프종은 점막층과 점막하층까지 진행된 경우가 대부분이며, 그 이상 침범된 경우는 *H. pylori* 제균 요법에 대한 반응이 현저히 감소하므로, EUS를 시행하여 MALT 림프종

의 위벽 침범 정도를 아는 것이 중요하다.²⁹⁻³¹ 일반적으로 MALT 림프종은 천천히 자라며, 대부분 병이 말기에 이르기 전까지는 국소적인 범위에 머무는 경향을 보여 예후는 좋은 편이다.³² 하지만 시간이 경과할수록 악성도가 높은 고등급 림프종으로 변할 수 있으므로 조기에 진단하여 치료하는 것이 중요하다.

1. *H. pylori* 제균 요법

저등급 위 MALT 림프종에 대한 *H. pylori* 제균 요법의 효과는 60-92%이며³³⁻³⁶ Ann Arbor 분류에서 IE1의 저등급 MALT 림프종은 첫 단계 치료로 *H. pylori* 감염이 확인된 경우 *H. pylori* 제균 요법이 추천됨으로써,^{30,34} 과거에 시행되던 수술과 항암치료의 많은 부분을 대체하게 되었다. *H. pylori* 제균 요법은 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)와 항생제를 조합하여 3-4제 요법 등을 사용하고 대부분 1-2주간 투여한다.^{29,33,34} 일반적으로 1차 치료제로는 PPI (표준 용량, bid), clarithromycin (500 mg, bid), amoxicillin (1000 mg, bid)의 3제 요법으로 1-2주간 투여한다. 3달 뒤에 추적 내시경 검사를 하기 전에, 제균 치료가 끝나고 4-8주 사이에 요소호기검사로 *H. pylori* 제균 여부를 확인할 수 있다. 1차 *H. pylori* 제균 요법이 실패한 경우에는 PPI (표준 용량, bid), metronidazole (500 mg, tid), bismuth (120 mg, qid), tetracycline (500 mg, qid)의 4제 요법으로 1-2주 동안 투여한다. 조직학적 관해까지 소요되는 기간은 4주에서 14개월까지 다양하나, 평균 5개월 정도이다.^{35,37,38} *H. pylori* 제균 요법 시 5년 생존율은 82%로 수술 등의 다른 치료 방법과 비교했을 때 생존기간과 재발기간에 차이가 없다.³⁵

2. *H. pylori* 제균 요법의 실패

완전 관해까지 소요되는 기간은 다양하며, 일반적으로 *H. pylori* 제균 치료 후 1년까지는 향후 관해 가능성이 있으므로

추적 관찰을 유지해 볼 수 있고, 만약 1년이 경과하였으나 종양이 남아 있다면 방사선치료나 항암치료 등의 이차적 치료를 고려해야 한다. 관해에 실패한 경우의 대부분은 점막하층을 넘어 침범하거나 고등급 악성도의 성분을 포함한 경우, EUS에서 위 주위의 림프절을 침범한 경우이다.^{29,33,39,40} 또한 t(11;18)(q21;q21) 염색체 이상은 저등급이더라도 제균 치료에 반응하지 않는 유용한 지표이다.⁴¹ *H. pylori*의 제균 요법에 반응하지 않는 위 MALT 림프종의 치료는 정립되어 있지 않으며, 절제 수술, 항암화학요법, 방사선 치료 등을 단독 혹은 병용하여 치료해 볼 수 있다.

과거에는 원발성 위 림프종의 치료에 수술적 치료가 추천되었다. 특히 저등급 위 MALT 림프종은 다발 병소인 경우가 많고 재발 가능성이 있어 전위절제술을 선호하였다. 그러나 수술 자체의 치사율과 삶의 질 감소가 문제가 되며, 다른 치료법으로도 유사한 생존율이 보고되기 때문에 수술적 치료는 최근에는 거의 시행되지 않는다. 수술은 큰 종괴나 천공, 폐쇄, 출혈, *H. pylori* 음성인 경우, *H. pylori* 제균 요법에도 저등급 악성도가 반응 없이 지속될 때 고려해 볼 수 있다.^{30,42} IE1 병기의 MALT 림프종에서 전위절제술을 시행했을 때, 5년 및 10년 생존율은 각각 90%와 70%로 알려져 있다.³²

항암화학요법으로 cyclophosphamide나 chlorambucil을 단독으로 경구 투여하였을 때 관해율은 75%이며,⁴³ 복합 항암화학요법으로 치료하였을 때 일부에서 완전 관해를 보고하고 있다.³⁵ 최근 Nakamura 등⁴⁴은 *H. pylori*의 제균 요법에 반응하지 않는 위 MALT 환자에게 하루 100 mg cyclophosphamide 단독 경구 요법으로 89%의 관해를 관찰하였고, 항 CD20 단클론항체인 rituximab이 제균 요법에 실패한 위 MALT 림프종에 효과가 있었다는 보고도 있다.⁴⁵

또한 위 MALT 림프종은 방사선 치료에 예민하며, 저용량의 국소 방사선 치료로 5년 생존율은 90% 이상이다.^{6,46} 제균 요법에 반응하지 않는 MALT 림프종은 저용량의 방사선 치료로 모든 예에서 관해를 보인다는 보고도 있다.⁴⁷

3. *H. pylori* 음성 위 MALT 림프종의 치료

H. pylori 음성인 위 MALT 림프종은 치료에 앞서 우선 위 음성의 가능성은 없는지 다시 살펴보아야 한다. 조직검사, 요소호기검사, 신속요소분해검사, 배양검사, 혈청검사 등을 병행하여 민감도를 높여야 하고, 최근 *H. pylori*의 제균 요법을 받았는 지에 대한 병력 청취가 필요하다. *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종의 유병률은 0-38%까지 다양하다.^{48,49} *H. pylori* 이외의 다른 미생물에 의한 감염 혹은 C형간염 바이러스의 감염일 수도 있고, t(11;18)(q21;q21) 염색체 이상이나 자가면역 등이 원인이 될 수 있다. *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종 5예에서 *H. pylori* 제균 요법 후 모두 관해를 보였다는

보고도 있지만,⁵⁰ 대부분은 이에 비판적이어서 논란의 여지가 있다. IE와 IIE 병기의 위 MALT 림프종 환자에서 위와 위주위 림프절에 4주간 30-35 Gy의 방사선치료 시 완전 관해율이 90% 이상이었고, 또한 항암요법과 수술적 치료로 관해를 보였다.^{47,51} *H. pylori* 음성 위 MALT 림프종의 경과와 완만하여 *H. pylori* 양성인 위 MALT 림프종에 비해 예후가 나쁘지는 않을 것이라 여겨진다.¹¹

4. 고등급 MALT 림프종의 치료

고등급으로 악성화되면 더 이상 *H. pylori* 항원과는 무관하게 증식하게 되는데, 고등급 림프종에서 *H. pylori* 양성률은 27%이며,¹⁰ 림프종의 병기 및 조직학적 등급의 증가와 *H. pylori* 감염률 감소는 연관성이 있다.⁴⁸ 일반적으로 위 림프종이 IE₂ 병기 이상이거나 조직학적으로 고등급의 양상을 보이면 치료를 더 적극적으로 시행하여야 하며, 대부분의 환자에서 항암화학요법 단독 또는 방사선치료와의 병용 요법으로 완치할 수 있다. 이 때 *H. pylori* 양성인 고등급 MALT 림프종의 항암화학요법 치료 시에도 *H. pylori* 제균 요법의 병용이 추천되는데, 그 이유는 종양의 재발을 일으킬 수 있는 저등급 MALT 림프종의 성분을 완전히 제거하기 위해서이다.

5. 추적 관찰

저등급 위 MALT 림프종은 *H. pylori* 제균 요법 후 완전 관해를 보이는 데 상당한 시간을 요하므로 정기적인 추적 검사가 필요하다. 추천되는 방법은 관해 시까지는 3개월마다, 관해 후에는 6개월에서 1년 간격으로 내시경 검사, 조직검사, *H. pylori* 감염 검사 및 EUS를 시행하는 것이며, 언제까지 추적 관찰을 해야 되는 지에 대해서는 정해진 바가 없다.^{52,53} *H. pylori* 제균 요법 후 MALT 림프종이 관해될 때, 내시경 검사의 특징적인 소견은 백색 또는 퇴색상의 점막 변화와 위축이다(Fig. 5).⁵⁴ 이는 위선들이 종양 세포에 의해 파괴되어 그 숫자가 줄어든 상태에서, 제균 요법에 의해 종양 세포가 제거되면 점막 고유층이 비게 되어 내시경 검사 시 점막이 백색으로 보이기 때문이다. 혈관 구조가 뚜렷하지 않은 과립형의 점막은 단기간 추적 관찰하였을 때 재발이 발견되었다고 알려져 있다.⁵⁵ 하지만, 재발한 경우에도 비특이적으로 다양하게 나타나기 때문에 위의 전 영역에 걸쳐 충분히 생검을 실시하는 것도 한 방법이다. MALT 림프종의 조직학적 관해가 일어나도 위음성 또는 일부 종양 세포가 잔존해 있을 수 있기 때문에, 림프종의 완치를 의미하지는 않으며 완치를 반영하는 명확한 지표는 현재까지 없다. 최근 추적 검사로서 분자유전 검사의 필요성에 대한 논란이 있는데, 저등급 MALT 림프종 환자를 제균 치료 후 조직학적 관해에 도달한 환자를 대상으로 PCR 검사를 시행했을 때 50%의 환자는 클론 띠가 소실되

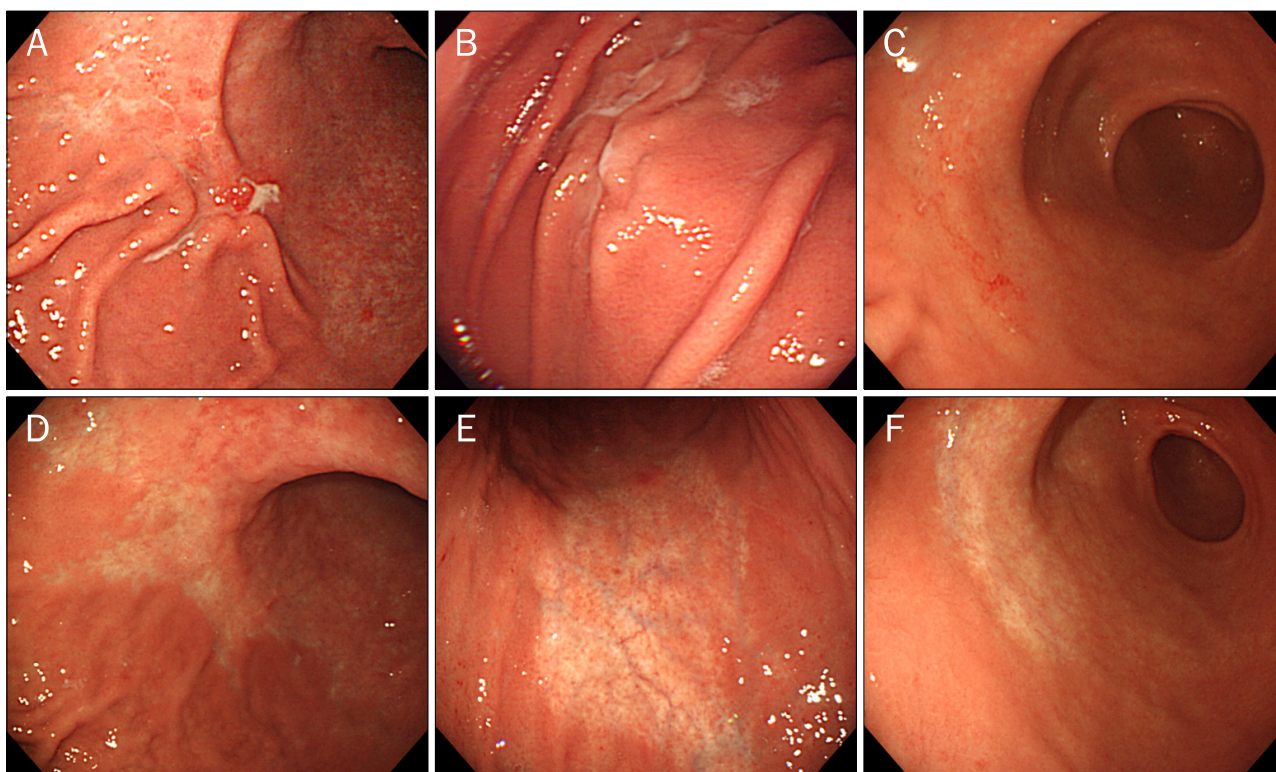


Fig. 5. Pre- and post-treatment endoscopic findings of gastric MALT lymphoma after *H. pylori* eradication. (A-C) Pre-treatment endoscopic findings. (D-F) Post-treatment endoscopic findings. Whitish discolored areas appeared at the site where the previous MALT lymphoma disappeared after *H. pylori* eradication.

었으나, 나머지는 조직 관해 후에도 평균 12개월 후에야 소실되었다.⁵⁶ 또한 관해 후에 PCR 검사에서 단클론 세포가 출현하였으나 재발하지 않을 수도 있어서,⁵⁷ PCR 검사를 이용한 림프종의 단클론 유무에 따른 제균 치료의 효과에 대한 연구가 더 필요한 실정이다.

결 론

위 MALT 림프종은 비교적 드문 위 악성 종양이며, 환자의 임상 증상이 비특이적이기 때문에 조기 진단이 쉽지 않다. 그러므로 내시경 검사에서 의심되는 경우에는 적극적인 조직 검사와 함께 EUS를 시행하는 것이 중요하다. 위 MALT 림프종은 *H. pylori* 감염이 중요한 역할을 하며, *H. pylori* 제균 요법으로 많은 수에서 관해가 유도된다. 관해 후에는 정기적인 추적관찰이 필요하며, *H. pylori* 제균 요법이 실패한 경우나 *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종은 방사선 치료, 항암화학요법, 수술 등을 시행할 수 있다. 최근 여러 연구들을 토대로 저자들이 제안하는 치료 알고리즘은 Table 7과 같다. 하지만 현재까지 위 MALT 림프종에 대한 검사 및 치료, 그리고 관해 후 추적관찰 방법 등이 연구자와 의료기관마다 상이하여 이를 표준화하기 위한 다기관 임상연구가 필요할 것으로 생각된다.

Table 7. Suggested Therapeutic Algorithm for Gastric MALT Lymphoma

Stage	<i>H. pylori</i>	First-line treatment	Second-line treatment
I _{E1}	(+) <i>H. pylori</i> eradication (-) Radiation	<i>H. pylori</i> eradication Radiation	Radiation Chemotherapy (or surgery)
II _{E2} /II _{E1}	(+) Radiation + <i>H. pylori</i> eradication (-) Radiation	Radiation + <i>H. pylori</i> eradication Radiation	Chemotherapy Chemotherapy
III _{E2} /III _{E1} /IV _E		Chemotherapy ± <i>H. pylori</i> eradication	

REFERENCES

1. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001;19:3861-3873.
2. Papaxoinis G, Papageorgiou S, Rontogianni D, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of 128 cases in Greece. A Hellenic Cooperative Oncology Group study (HeCOG). *Leuk Lymphoma* 2006;47:2140-2146.
3. Ferrucci P, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol* 2007;136:521-538.

4. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;523-531.
5. Wotherspoon AC, Doglioni 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.
6. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2000;96:410-419.
7. Lee HY, Kim JJ, Phee PL, et al. Endoscopic findings of gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Korean J Gastrointest Endosc* 1997;17:125-131.
8. Kahl BS. Update: gastric MALT lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2003;15:347-352.
9. Taal BG, den Hartog Jager FC, Tytgat GN. The endoscopic spectrum of primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Endoscopy* 1987;19:190-192.
10. Chin YJ, Chang DK, Lee KM, et al. Clinicopathologic study of primary gastric lymphoma of B-cell phenotype with special reference to low-grade B-cell lymphoma of MALT. *Korean J Gastroenterol* 1998;31:463-476.
11. Yokoi T, Nakamura T, Nakamura S. Differential diagnosis of gastric MALT lymphomas. *Stomach Intest* 2001;36:13-20.
12. Seifert E, Schulte F, Weismüller J, de Mas CR, Stolte M. Endoscopic and bioptic diagnosis of malignant non-Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Endoscopy* 1993;25:497-501.
13. Caletti G, Barbara L. Gastric lymphoma: difficult to diagnose, difficult to stage? *Endoscopy* 1993;25:528-530.
14. Taal BG, Boot H, van Heerde P, de Jong D, Hart AA, Burgers JM. Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: endoscopic pattern and prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept. *Gut* 1996;39:556-561.
15. Hummel M, Oeschger S, Barth TF, et al. Wotherspoon criteria combined with B cell clonality analysis by advanced polymerase chain reaction technology discriminates covert gastric marginal zone lymphoma from chronic gastritis. *Gut* 2006;55:782-787.
16. Mehra M, Agarwal B. Endoscopic diagnosis and staging of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:623-626.
17. Toyoda H, Ono T, Kiyose M, et al. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a focal high-grade component diagnosed by EUS and endoscopic mucosal resection for histologic evaluation. *Gastrointest Endosc* 2000;51:752-755.
18. Queneau PE, Helg C, Brundler MA, et al. Diagnosis of a gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma by endoscopic ultrasonography-guided biopsies in a patient with a parotid gland localization. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:493-496.
19. Fujishima H, Misawa T, Maruoka A, Chijiwa Y, Sakai K, Nawata H. Staging and follow-up of primary gastric lymphoma by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1991;86:719-724.
20. Lévy M, Hammel P, Lamarque D, et al. Endoscopic ultrasonography for the initial staging and follow-up in patients with low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue treated medically. *Gastrointest Endosc* 1997;46:328-333.
21. Caletti G, Ferrari A, Brocchi E, Barbara L. Accuracy of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of gastric cancer and lymphoma. *Surgery* 1993;113:14-27.
22. Palazzo L, Roseau G, Ruskone-Fourmestreaux A, et al. Endoscopic ultrasonography in the local staging of primary gastric lymphoma. *Endoscopy* 1993;25:502-508.
23. Ahmad A, Govil Y, Frank BB. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2003;98:975-986.
24. Lee CR, Cho YS, Cheong JY, et al. The role of endoscopic ultrasonography in primary gastric lymphoma of MALT. *Korean J Gastrointest Endosc* 1999;19:869-877.
25. Grau E, Gomez A, Cuñat A, Oltra C. Computed tomography in staging of primary gastric lymphoma. *Lancet* 1996;347:1261.
26. Elstrom R, Guan L, Baker G, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003;101:3875-3876.
27. Alinari L, Castellucci P, Elstrom R, et al. 18F-FDG PET in mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2096-2101.
28. Lee MH, Jung HY, Kang GH, et al. Two cases of gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma involving bone marrow. *Korean J Gastroenterol* 2000;36:695-700.
29. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1350-1355.
30. Nobre-Leitão C, Lage P, Cravo M, et al. Treatment of gastric MALT lymphoma by *Helicobacter pylori* eradication: a study controlled by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1998;93:732-736.
31. Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. *MALT Lymphoma Study Group. Gastroenterology* 1997;113:1087-1090.
32. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992;102:1628-1638.
33. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *MALT Lymphoma Study Group. Lancet* 1995;345:1591-1594.
34. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995;122:767-769.
35. Pinotti G, Zucca E, Roggero E, et al. Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1997;26:527-537.
36. Wotherspoon AC. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and *Helicobacter pylori*. *Annu Rev Med* 1998;49:289-299.
37. Cogliatti SB, Schmid U, Schumacher U, et al. Primary B-cell gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology* 1991;101:1159-1170.
38. Isaacson PG. Gastric MALT lymphoma: from concept to cure. *Ann Oncol* 1999;10:637-645.
39. Ruskoné-Fourmestreaux A, Lavergne A, Aegerter PH, et al.

- Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. Gut 2001;48:297-303.
40. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphomas after eradication of *Helicobacter pylori*. Gut 2001;48:454-460.
 41. Liu H, Ruskon-Fourmesttraux A, Lavergne-Slove A, et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. Lancet 2001;357:39-40.
 42. Fung CY, Grossbard ML, Linggood RM, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach: long term outcome after local treatment. Cancer 1999;85:9-17.
 43. Hammel P, Haioun C, Chaumette MT, et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. J Clin Oncol 1995;13:2524-2529.
 44. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. Cancer 2005;104:532-540.
 45. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. J Clin Oncol 2005;23:1979-1983.
 46. 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.
 47. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. J Clin Oncol 1998;16:1916-1921.
 48. Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, Iida M, Fujishima M, Tsuneyoshi M. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. Cancer 1997;79:3-11.
 49. Karat D, O'Hanlon DM, Hayes N, Scott D, Rames SA, Griffin SM. Prospective study of *Helicobacter pylori* infection in primary gastric lymphoma. Br J Surg 1995;82:1369-1370.
 50. Morgner A, Lehn N, Andersen LP, et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. Gastroenterology 2000;118:821-828.
 51. Ono H, Oda I, Inui T, et al. Clinical management for non-responders with low-grade gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication therapy. Stomach Intest 2002;37:521-529.
 52. 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.
 53. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. Gut 2004;53:34-37.
 54. Urakami Y, Sano T, Begum S, Endo H, Kawamata H, Oki Y. Endoscopic characteristics of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. J Gastroenterol Hepatol 2000;15:1113-1119.
 55. Ishihara R, Tatsuta M, Iishi H, Uedo N, Narahara H, Ishiguro S. Usefulness of endoscopic appearance for choosing a biopsy target site and determining complete remission of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after eradication of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2002;97:772-774.
 56. Montalban C, Manzanal A, Boixeda D, et al. *Helicobacter pylori* eradication for the treatment of low-grade gastric MALT lymphoma: follow-up together with sequential molecular studies. Ann Oncol 1997;8(Suppl 2):37-39.
 57. Rudolph B, Bayerdörffer E, Ritter M, et al. Is the polymerase chain reaction or cure of *Helicobacter pylori* infection of help in the differential diagnosis of early gastric mucosa-associated lymphatic tissue lymphoma? J Clin Oncol 1997;15:1104-1109.