

ORIGINAL ARTICLE

# 한국인의 위 점막연관림프조직 림프종의 t(11:18) 전위 돌연변이의 임상 영향 평가와 활용 전망: 단일기관 후향 분석

정하나<sup>1</sup>, 신다윗<sup>1</sup>, 정대영<sup>1</sup>, 이한희<sup>1</sup>, 김진일<sup>1</sup>, 박수현<sup>1</sup>, 김태정<sup>2</sup>

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 병원병리학교실<sup>2</sup>

## Clinical Impact Assessment and Utilization Prospects of the t(11:18) Chromosomal Translocation in Gastric MALT Lymphoma in Koreans: A Single Center Retrospective Analysis

Hana Jung<sup>1</sup>, Da Wit Shin<sup>1</sup>, Dae Young Cheung<sup>1</sup>, Han Hee Lee<sup>1</sup>, Jin Il Kim<sup>1</sup>, Soo-Heon Park<sup>1</sup> and Tae Jung Kim<sup>2</sup>

Departments of Internal Medicine<sup>1</sup> and Hospital Pathology<sup>2</sup>, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Background/Aims:** The gastric extranodal marginal zone B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (gastric MALT lymphoma) are mostly related to *Helicobacter pylori* infections. However, chromosomal aberration involving translocation t(11:18) is also frequently reported in these patients.

**Methods:** The study was a retrospective review and analysis of electronic medical records to assess the factors which affect complete remission (CR) in patients with gastric MALT lymphoma. Based on the medical records, subjects with gastric MALT lymphoma were enrolled consecutively from January 2004 to December 2021.

**Results:** Among the 77 subjects who were found with gastric MALT lymphoma in the database, 65 cases with complete records were analyzed. Of these, 66.2% (43/65) were *H. pylori* positive. Genetic analyses for t(11:18) were done on 41 subjects. The t(11:18) chromosomal translocation with MALT1:BIRC3 fusion was found in 31.7% (13/41) of the subjects. With *H. pylori* eradication therapy, 75% (21/28) of the subjects without t(11:18) achieved CR. However, only 23.1% (3/13) subjects with t(11:18) could achieve CR (p-value=0.009). In the *H. pylori*-positive group, 85.7% (18/21) subjects without t(11:18) achieved CR with eradication therapy, but 71.4% (5/7) subjects with t(11:18) failed to achieve CR (p-value=0.004). In the *H. pylori*-negative group, 42.3% (3/7) of the subjects without t(11:18) achieved CR with eradication therapy. However, 83.3% (5/6) of *H. pylori*-negative subjects with t(11:18) failed to achieve CR with eradication therapy and needed additional radiotherapy (p-value=0.396).

**Conclusions:** *H. pylori* negativity and the presence of t(11:18) were both risk factors for failure to achieve CR with *H. pylori* eradication therapy as the first line of treatment. (Korean J Gastroenterol 2023;81:29-35)

**Key Words:** Stomach; Extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT type; t(11:18)

## 서론

위 점막연관림프조직 림프종(extranodal marginal zone B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of

stomach, gastric MALT lymphoma)은 위에 발생하는 신생물의 2-8%를 차지하며 선암에 이어 두 번째로 흔한 위 신생물이다. 위 MALT 림프종의 발생은 헬리코박터 파일로리 감염에 따라 점막 내 T 세포의 활성화와 사이토카인의 연쇄반응을

Received November 2, 2022. Revised November 18, 2022. Accepted November 21, 2022.

© 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 © 2023. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정대영, 07345, 서울시 영등포구 63로 10, 가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 내과

Correspondence to: Dae Young Cheung, Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 10 63-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07345, Korea. Tel: +82-2-3779-1519, Fax: +82-2-3779-1331, E-mail: adagio@catholic.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4150-3555>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

통하여 B 세포 림프종을 유발하는 설명이 널리 받아들여지고 있다. 이러한 설명에 대한 근거로서 헬리코박터 파일로리 감염은 위 MALT 림프종 환자의 약 90%에서 발견되며 제균 치료 후 헬리코박터 파일로리 감염이 소실되고 T 세포에 대한 항원 자극이 소실되면 위 MALT 림프종도 관해되는 것을 관찰할 수 있다.<sup>1</sup>

그러나 점막과 점막하층에 국한된 병기의 위 MALT 림프종이라 하더라도 헬리코박터 제균 치료에도 불구하고 관해 도달하지 못하는 경우가 약 25%에 이른다. 제균이 되었지만 위 MALT 림프종의 관해 도달에는 실패하는 경우의 내재적 원인으로서는 종양세포의 세포유전학적 변형을 고려할 수 있다. 세포유전학적 변형으로는 Bcl10 단백질의 과발현과 염색체 전위 돌연변이가 잘 알려져 있다. 전위 돌연변이 t(11:18)는 위 MALT 림프종의 가장 흔한 유전학적 이상 소견으로서 전체 환자의 약 30%에서 발견된다.<sup>2</sup> t(11:18)(q21;q21) 돌연변이가 있는 경우에는 헬리코박터 파일로리 제균이 되어도 위 MALT 림프종의 관해 도달에 실패하는 빈도가 높고 항암화학요법 이후에도 위 MALT 림프종의 재발의 위험이 높다.<sup>3</sup> 따라서 t(11:18)의 존재는 관해를 목적으로 하는 헬리코박터 제균 치료의 불응성 예측 표지자로 간주할 수 있다.<sup>4</sup>

위 MALT 림프종에 대하여 헬리코박터 제균 요법을 시행한 이후 림프종의 관해는 2-3개월 내 달성되기도 하지만 길게는 약 1-2년의 시간이 필요하기 때문에 치료 반응을 예측하는 것은 임상적으로 중요하다. 제균 치료에 대한 불응성이 예상되는 경우 방사선 치료 등의 2차 치료를 조기에 고려하는 것이 관해까지의 임상 경과를 단축시키고 환자의 치료 과정에 투여되는 의료 및 사회 경제적 부담을 감소시킬 수 있을 것이다.

이 연구는 가톨릭대학교 여의도성모병원에서 진단받은 위 MALT 림프종 환자를 대상으로 t(11:18)가 동반되는 빈도를 조사하고 t(11:18)의 유무가 치료와 임상 경과에 미치는 영향을 조사한 것이다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구의 대상

연구의 대상은 전자의무기록 검색을 이용하여 2004년 1월부터 2020년 12월까지 가톨릭대학교 여의도성모병원에서 위 MALT 림프종으로 진단받은 환자를 확인하여 연속적으로 등록하였다. 이 연구는 가톨릭대학교 여의도성모병원 임상연구 윤리위원회 심의에서 승인을 받아 수행되었다(IRB No. SC22RISI0018).

### 2. 위 점막연관림프조직 림프종(위 MALT 림프종)의 진단

위 MALT 림프종의 진단은 상부위장관내시경검사의 육안

소견과 검자 생검 조직의 병리학적 검사결과에 근거하여 이루어졌다. 위 MALT 림프종의 조직학적 진단은 Isaacson과 Wright<sup>5</sup>의 진단 기준에 따라 현저한 림프-상피 병변과 반응성 림프 세포와 동반하여 CD20 양성이고 CD5 음성인 중심구 유사 B세포의 미만성 침습이 점막 고유층에 존재하는 경우로 정의하였다. 헬리코박터 파일로리의 감염 여부는 검자 생검 조직의 modified Giemsa 염색을 이용하여 확인하였으며 조직학적 검사에서 확인되지 않는 경우는 요소호기검사를 추가하였다. 위 MALT 림프종에 대한 치료 후 반응 평가는 상부위장관내시경을 이용한 육안적 평가와 검자 생검 조직을 이용한 병리학적 평가를 시행하였다. 위 MALT 림프종의 병기는 영상의학적 결과를 근거로 임상적으로 평가하였으며 modified Ann Arbor stage를 사용하였다. 반응 평가의 기준은 GELA 체계(the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte histologic grading system)를 이용하여 완전 관해(complete histologic remission), 미세 잔존암(probable minimal residual disease), 반응성 잔류 종양(responding residual disease), 변화 없음(no change)로 구분하였다. 완전 관해와 미세 잔존암은 조직학적 관해로 분류하였으며 반응성 잔류 종양은 부분 반응으로 변화 없음은 치료 실패로 간주하였다.<sup>6</sup>

### 3. t(11:18)의 진단

유전자 전위 돌연변이 여부는 간기세포 형광제자리부합법(Interphase fluorescent in situ hybridization, FISH)를 이용하여 확인하였다. FISH 검사는 LSI MALT1 Dual Color Break apart probe kit (Abbott, Des Plaines, IL, USA)를 이용하였으며, FISH 전용 스캐닝 및 이미지분석시스템인 BioView Duet Workstation system (BioView, Rehovot, Israel)을 분석에 이용하였다. 18번 염색체에 Intact MALT1 유전자를 가지는 정상 세포에서는 두 개의 결합된 신호가 관찰되며, MALT1 유전자와 다른 유전자 사이에 전좌가 있을 경우 주홍색과 청색 신호 사이에 분리가 존재하게 된다. 한 개 또는 두 개의 결합된 신호에서 이러한 주홍색 신호와 청색 신호 사이의 분리가 존재하는 경우가 200개 세포 중 10% 이상에서 관찰될 때를 전좌 양성으로 규정하였다. 명명은 세포 유전체 명명법에 대한 국제규약(An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, ISCN) 2009에 의거하여 시행하였다.

### 4. 통계분석

결과 자료는 SPSS 통계 분석 패키지를 이용하여 분석하였다(KoreaPlus Statistics Embedded on SPSS statistics 26 standard; Datasolution Inc., Seoul, Korea). 범주형 자료는

빈도와 백분율로 표기하고 카이 제곱 검정과 Fisher 정확 검정을 수행하였으며, 연속 변수는 평균과 표준 편차로 표기하고 Student *t* 검증을 시행하였다. 결측치가 있는 경우 해당 자료는 제외하고 분석을 시행하였다. 모든 비교는 양측 검증을 시행하였으며 *p*값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

## 결 과

연구 기간 동안의 가톨릭대학교 여의도성모병원의 전자의무기록을 통해 검색가능한 위 MALT 림프종 환자는 모두 77명이었다. 그 가운데 타병원에서 진단을 받았거나, 증례의 기초 특성을 알 수 없거나, 진단 이후 타병원으로 전원 되어 추적이 불가능하였던 12명을 제외하고 진단부터 치료 결과까지 임상 자료의 확인이 가능한 65명을 연구 대상으로 등록하였다.

**Table 1.** Clinical Features of Patients with MALT Lymphoma

Variable	Value
No of patients	65
Age at diagnosis (yr)	55.0±12.0
Follow-up duration (mo)	46.2 (6.0-172.2)
Male	37 (56.9)
<i>H. pylori</i> positivity	43 (66.2)
Stage	
IE	56 (86.2)
IIE	8 (12.3)
IV	1 (1.5)
Presence of t(11:18), n/total n (%)	13/41 (31.7)

Values are presented as mean±standard deviation, mean (range), or number (%).

MALT, mucosa-associated lymphoid tissue.

위 MALT 림프종으로 진단받은 환자의 평균 나이는 55.0세(±12.0)였으며 남자가 56.9% (37/65명)을 차지하였다. 위 MALT 림프종으로 진단받은 모든 환자에서 겹자 생검 조직을 이용하여 헬리코박터 파일로리 감염 여부를 확인하였으며, 헬리코박터 파일로리 감염이 양성인 경우는 66.2% (43/65)였다. 조직학적 검사 결과가 음성인 경우에는 요소호기검사를 시행하여 감염 여부를 추가하여 확인하였다. 그러나 이번 연구에서 요소호기검사에서 추가로 감염이 확인된 경우는 없었다. 조직학적 검사에서 장상피화생이 동반된 경우는 21.5% (14/65)였으며 위축성 변화가 있는 경우는 9.2% (6/65)였다. 병기는 modified Ann Arbor 체계를 이용하였으며 영상의학적 판단을 위하여 흉부와 복부 CT 그리고 PET 영상 검사를 시행하였다. 86.2% (56/65명)가 stage IE1이었으며 원격전이 가 있는 경우가 1명(1.5%)이었다. T(11:18)에 대한 FISH 검사는 41례에서 시행되었으며 31.7% (13/41)에서 동반되었다 (Table 1).

헬리코박터 파일로리의 감염 여부에 따라 t(11:18)의 동반 빈도를 조사하였다. 헬리코박터 양성인 경우는 25% (7/28)에서, 헬리코박터 음성인 경우는 46.2% (6/13)에서 발견되었으나 차이의 크기가 통계적으로 유의하지는 않았다(*p*-value=0.176).

헬리코박터 제균 요법은 전체 위 MALT 림프종 환자의 89.2% (58/65)에서 1차 치료로 선택되었다. 헬리코박터 파일로리 감염 양성인 경우는 97.7% (42/43), 음성인 경우는 72.7% (16/22)에서 제균 요법을 시행하였다. 경험적 항생제 요법으로 라베프라졸 20 mg 1일 2회, 클라리스로마이신 500 mg 1일 2회, 아목시실린 1 g 1일 2회를 2주간 투여하였다. 1차 경험적 3제 요법에 제균이 되지 않는 6례는 비스무스 포함 4제 요법으로 2주간 투약하였다. 2차 제균에 실패한 1례는 레보플록사신 포함 3제 요법으로 2주간 투여하였다. 제균 요

**Table 2.** Treatment to Achieve CR in Patients with *Helicobacter pylori* Infection

Treatments and outcomes	<i>Hp</i> positive (n=43)	<i>Hp</i> negative (n=22)	In total	<i>p</i> -value
Treatment for CR				
<i>Hp</i> eradication antibiotics	34 (79.1)	5 (22.7)	39 (60.0)	<0.001
Radiotherapy	3 (7.0)	10 (45.5)	13 (20.0)	
Chemotherapy	0	5 (22.7)	5 (7.7)	
Surgery <sup>a</sup>	3 (7.0)	2 (9.1)	5 (7.7)	
Failure to CR	3 (7.0)	0	3 (4.6)	
Achievement of CR or MRD	40 (93.0)	22 (100)		0.447
Time to CR (day)	266.5±292.0	283.9±230.8		0.386

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation.

CR, complete remission; *Hp*, *Helicobacter pylori*.

<sup>a</sup>Two underwent distal gastrectomy for antral and pyloric tumors, two had a wedge resection for fundus and a corpus tumor and one underwent endoscopic submucosal dissection for an antral tumor.

법을 시행한 58례 중 37례에서만 제균 치료 이후 조직학적 검사 또는 요소호기검사를 이용하여 제균 성공 여부를 확인하였으며, 37례는 모두 음성으로 판정되었다.

헬리코박터 파일로리 감염 여부는 치료 방법의 선택에 영향을 주었다(Table 2). 헬리코박터 파일로리 감염이 양성인 경우 79.1% (34/43)에서 제균 치료 이후 위 MALT 림프종의 임상 관해에 도달하였으나 헬리코박터 음성인 경우는 22.7% (5/22)에서만 제균 요법을 1차 치료로 선택하였으며 45.5% (10례)는 방사선치료를 시행하였고 22.7% (5례)는 항암화학요법을 그리고 9.1% (2례)에서는 수술을 선택하였다. 헬리코박터 양성인 경우 제균 치료 외에 7% (3례)에서는 방사선 치료를 선택하였으며 수술적 치료를 한 경우도 7% (3례)가 있어서 전체적으로 완전 관해 또는 미세잔존암의 상태로 임상적 관해에 도달한 경우가 93.0% (40/43)이었으며 1례는 부분 반응, 2례는 치료 실패인 상태이다. 다만, 질병의 진행은 없어 현재 경과 관찰 중이다. 헬리코박터 음성인 경우는 22례 모두 임상 관해에 도달하였다. 결과적으로 헬리코박터 파일로리의 감염 여부가 치료의 최종 결과에 영향을 미치지 않는 것이며, 진단 이후 관해에 도달하는 시간에도 영향을 주지는 않았다.

전위 돌연변이 t(11:18)의 동반여부는 위 MALT 림프종 환자의 성별이나 나이에 따른 차이가 없었다. t(11:18)의 존재 여부는 제균 이후의 관해 도달률과 관해 유도 치료에 영향을 주었다. t(11:18) 음성인 경우 제균 치료 이후 75% (21/28)가 관해에 도달할 수 있었지만 t(11:18) 양성인 경우 제균 치료 이후 61.5% (8/13)에서 방사선 치료로 전환이 필요하였다 (p-value=0.009) (Table 3).

헬리코박터 감염 여부와 t(11:18) 전위 돌연변이의 동반 여부에 따른 치료 성적에 대한 분석은 다음과 같다. 헬리코박터 감염 양성인 경우 71.4%에서 제균 치료 이후 관해에 도달하였다. 헬리코박터 양성이라 하더라도 t(11:18)이 존재하는 경우 제균 후 관해 도달률은 28.6%에 그쳤으며 42.9%에서는 추가적인 방사선 치료가 필요하였다(p-value=0.007). 헬리코박터 감염 음성인 경우 t(11:18)가 동반되지 않은 환자에서는 42.3%가 제균 치료 후 관해에 도달하였고 42.3%는 방사선 치료로 그리고 나머지 1명은 항암화학요법 이후 관해에 도달하였다. 반면, 헬리코박터 감염 음성이면서 t(11:18)가 동반된 경우 16.7%에서만 제균 치료만으로 관해 도달이 가능하였고 83.3%에서 관해 도달을 위해 방사선 치료가 필요하였다. 헬

**Table 3.** Treatment to Achieve CR According to the Presence of t(11:18)

Treatments and outcomes	t(11:18) absence (n=28)	t(11:18) presence (n=13)	p-value
Treatment for CR			0.009
Hp eradication antibiotics	21 (75.0)	3 (23.1)	
Radiotherapy	3 (10.7)	8 (61.5)	
Chemotherapy	1 (3.6)	0	
Surgery	1 (3.6)	1 (7.7)	
Failure to CR	2 (7.1)	1 (7.7)	

Values are presented as number (%).

CR, complete remission.

**Table 4.** The Impact of the Presence of t(11:18) on the Need for Radiotherapy to Achieve CR According to the *Helicobacter pylori* Infection Status

Hp status	Treatment for CR	t(11:18) status		p-value
		Absence	Presence	
Hp positive	Eradication with antibiotics	18 (85.7)	2 (28.6)	0.004
	Radiotherapy	0	3 (42.9)	
	Surgery	1 (4.8)	1 (14.3)	
	Watch-and-Wait	2 (9.5)	1 (14.3)	
	Total	21	7	
Hp negative	Eradication with antibiotics	3 (42.3)	1 (16.7)	0.396
	Radiotherapy	3 (42.3)	5 (83.3)	
	Chemotherapy	1 (14.3)		
	Total	7	6	

Values are presented as number (%) or number only.

Hp, *Helicobacter pylori*; CR, complete remission.

리코박터 감염이 음성이면서 t(11:18)이 동반된 경우는 t(11:18)이 동반되지 않는 경우에 비해 관해 도달 비율이 낮았지만 비교를 위한 증례의 수가 작아 통계적 의미를 확인할 수는 없었다(Table 4).

## 고 찰

우리나라에서 위 MALT 림프종은 드물게 발견되는 위 악성 종양으로 대부분 국한성 병기에 발견되며 헬리코박터 파일로리에 대한 제균 치료 이후 균주의 소실과 함께 종양도 쇠퇴하여 관해에 도달하는 것이 대부분의 임상 경과이다. 과거 위 MALT 림프종에 대한 임상 경과가 잘 알려지지 않았던 시절 전신 화학 항암 치료를 하거나 위 절제수술을 하였던 경우도 있었다. 현재에도 임상 의사의 전문 분야에 따라 헬리코박터 파일로리에 대한 중요성이 간과되어 검사가 이루어지지 않거나 검사 이후에도 제균 요법을 시행하지 않거나, 제균 요법 이후에도 요소호기검사를 이용하여 제균 여부를 확인하지 않는 경우가 없지 않다. 이번 연구에서도 단일 기관 의무기록 분석이었음에도 불구하고 환자가 첫 진단된 임상과에 따라 1차 치료로 항암화학요법을 시행하거나 방사선 요법을 시행하거나 심지어 위절제 수술을 선택한 경우도 있었다. 결과적으로 어떠한 치료를 받았든 지에 상관없이 모든 환자가 관해에 도달하게 되었지만 치료를 위한 사회-경제적 비용이 적절하였는지 환자의 신체적 부담은 타당하였는지는 고민할 필요가 있다. 이러한 점을 고려할 때 헬리코박터 파일로리의 감염 여부에 대한 검사를 시행하고, 설사 헬리코박터 파일로리 감염이 없는 경우라도 1차 치료로 제균 요법을 시행하는 것이 여러 진료 지침에 일관된 권고이다.<sup>7,8</sup>

위 MALT 림프종의 임상 경과의 진행이 매우 느리고 진단 이후 대부분의 경우에서 헬리코박터 제균 요법 후 관해에 도달하고, 관해에 이르는 기간이 짧게는 수개월에서 길게는 수년이 이르기 때문에 제균 치료 이후 2차 치료로 전환할 것인가에 대한 판단은 쉽지 않다. 1차 치료 이후 관해에 도달하지 못한 경우라도 육안적 소견에서 종양의 진행이 없다면 적어도 18개월에서 24개월 동안 “지켜보고 기다리는 전략(watch-and-wait strategy)”을 권고하고 있지만 임상 현장의 의사와 환자의 입장에서 편안할 수만은 없는 선택이다. 지켜보고 기다리는 동안 지속적인 경과의 감시를 위해 3-6개월 간격의 상부위장관 내시경 검사를 시행하고 동반하여 CT 등 영상 검사를 시행하여야 하는 것은 환자의 입장에서 사회 경제적 비용의 부담뿐 아니라 심리적 초조함에 따른 소모도 크다. 따라서 위 MALT 림프종에 대한 보편적 1차 치료로서 헬리코박터 파일로리에 대한 제균 요법을 시행한 이후 관해 도달의 가능성을 미리 가늠하여 장기간의 “지켜보고 기다리는 전략” 이후에도 관해 도달 실패의

위험이 높은 경우를 감별하여 2차 치료를 적용할 수 있다면 진료 현장에서 매우 유용할 것이다.

이 연구는 위 MALT 림프종에서 세포유전학적 변형이 종양의 발생 과정에 관여하고 종양학적 안정성에 기여할 뿐 아니라 제균 요법 이후 관해에 도달하는 경향에도 영향을 준다는 기존의 지식을 현장에 적용하여 그 활용 방안을 모색하고자 한 것이다. t(11:18)(q21;q21) 전위 돌연변이는 위 MALT 림프종의 약 30%에서 동반되어 헬리코박터에 대한 제균 이후에도 관해 도달률이 낮고 치료 이후에 재발의 위험과도 관련되어 있음이 알려져 있다.<sup>3</sup> 이러한 이유로는 염색체 11q21에 위치하는 *API2* 유전자가 카스파제 억제 기능(caspase inhibitory function)을 가지는 세포사멸억제제 족(IAP family, inhibitors of apoptosis family)의 하나이며 염색체 18q21의 *MALT1* 유전자는 파라카스파제(paracaspase)를 발현하기 때문에,<sup>4,9</sup> t(11:18)(q21;q21) 전위 돌연변이에 의해 발현되는 *API2-MALT1* 키메라 융합 전사(chimeric fusion transcript)는 NF-κB 활동과 세포사멸억제제의 강력한 증폭자로 작용하여 종양세포의 생존을 향상시키기 때문으로 설명할 수 있다.<sup>10</sup> 다른 측면으로 t(11:18)이 동반된 경우 유전학적 안정성이 높아서 t(11:18)을 동반하지 않은 림프종에 비해 광범위 B형 대세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma)으로 진행되는 위험은 낮다.<sup>11,12</sup> 저자들의 연구에서도 t(11:18) 돌연변이의 동반은 검사를 시행 대상자 중 31.7% (13/41)였다. 실제로 헬리코박터 파일로리 감염 여부뿐 아니라 t(11:18) 돌연변이의 동반은 제균 치료 이후 관해 도달률에 유의미한 수준의 영향을 미쳤다. 이번 연구 분석에서 통계적 유의 수준은 아니었지만 헬리코박터 파일로리의 감염 여부에 따라 t(11:18) 돌연변이의 동반 여부가 역의 상관 관계가 있는 경향이 있었다. 헬리코박터 파일로리 양성인 경우 t(11:18) 돌연변이의 동반 여부는 제균 요법 후 관해 도달률이 28.6%와 85.7%로 유의한 수준의 차이가 있었으며, 헬리코박터 파일로리 음성인 경우에도 t(11:18) 돌연변이의 동반 여부는 제균 요법 후 관해 도달률이 16.7%와 42.3%로 통계적 유의 수준은 아니었지만 차이가 있었다. T(11:18) 돌연변이에 대한 이전의 연구로서 Liu 등<sup>13</sup>은 111명의 위 MALT 림프종 환자 중 제균 후 관해에 이르지 못한 경우의 66.7%에서 t(11:18) 돌연변이가 동반되어 있었으며, 관해에 이른 환자 중에서도 t(11:18)이 있는 경우는 재발하는 임상 경과를 보였다고 보고하였으며 1,408명의 위 MALT 림프종 환자를 포함한 32개의 연구에 대한 메타분석 결과 t(11:18)이 있는 경우 관해율이 22.2%로 전위 돌연변이가 없는 경우의 78%에 비해 유의하게 낮은 수준이었다.<sup>14</sup> 저자들의 연구에서는 헬리코박터 파일로리의 감염 여부와 t(11:18) 돌연변이의 동반 여부를 교차 분석하였으며, 결과 헬리코박터 파일로리 감염이 음성이면서 t(11:18) 돌연변이가 동반된 경우의 83.3%는 관해 도달을 위해서 방사선 치료가 필요하였다. 따라서 이러한

결과에 근거하여 헬리코박터 파일로리 음성인 경우 제균 치료 이후 관해에 도달하지 못하였다면 t(11:18) 돌연변이 동반 여부를 확인하고 그 결과에 따라 2차 치료로서 방사선 요법의 조기 적용 또는 지연 적용 여부를 결정하는데 참고할 수 있을 것이다.

이 연구는 단일기관의 후향 분석으로서 필연적인 제한점을 가지고 있다. 첫째, 후향 연구였기 때문에 가설에 따른 중재가 불가능하였고, 헬리코박터 파일로리 감염 여부나 t(11:18) 돌연변이 동반여부에 대한 검사 시행 여부나 결과에 따른 활용 여부가 통일된 원칙에 따라 이루어질 수 없었다. 이러한 이유로 연구의 주된 관심이었던 헬리코박터 파일로리 감염이나 t(11:18) 돌연변이의 동반여부가 임상 경과와 치료 결정에 미치는 영향을 정밀하게 판단하기는 어려웠다. 다만, 관찰자적 시점에서 실제 현장의 진료 행태가 어떠한 지에 대한 정보를 얻은 것은 의미가 있었다. 두 번째로 단일 기관 연구였기 때문에 전체 분석 대상의 수가 충분하였다고 보기 어렵고 대부분의 대상자가 병기 IE에 속하게 되어 이 연구의 결과가 전체 위 MALT 림프종에 모두 적용 가능 할 것이라고 주장하기에는 근거가 약한 점이다. 다만, 우리나라의 실제 임상 현장에서 진단되는 대부분의 위 MALT 림프종이 국한성 병기임을 고려한다면 적어도 이 연구가 우리나라의 임상 현장에서는 유용 할 것으로 판단한다.

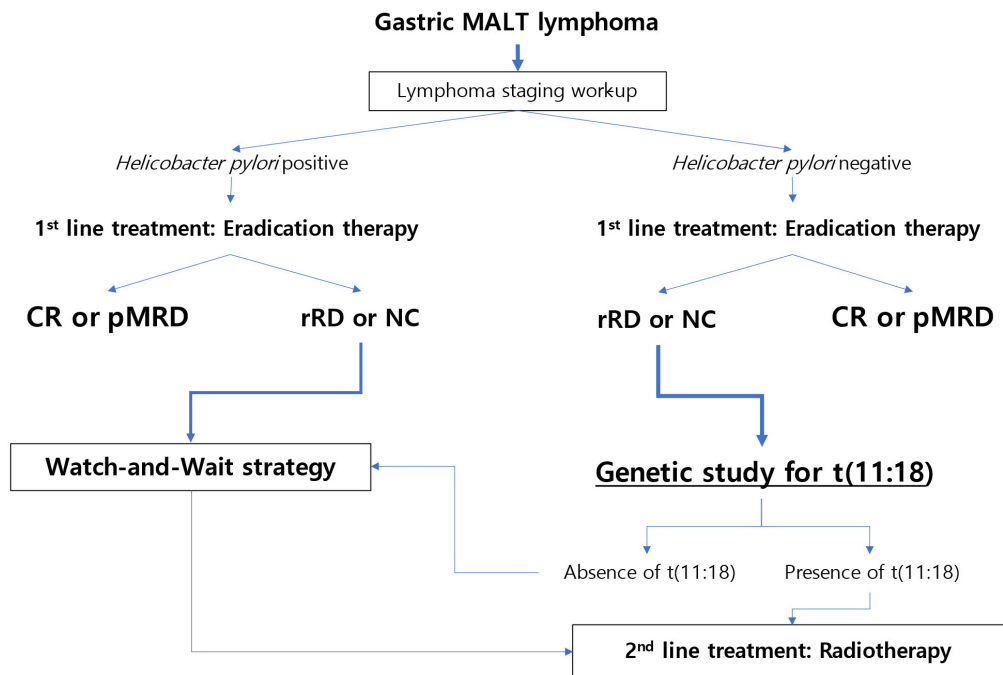
결론으로 국한성 병기의 위 MALT 림프종에 대하여 제균

치료는 헬리코박터 파일로리 감염의 양성인 경우에는 79.1% 그리고 음성인 경우에는 22.7%에서 관해에 도달하였으며 치료의 비용과 효과를 고려하였을 때 1차 치료로 선택하는 것이 충분히 타당하다. T(11:18) 돌연변이는 동반 유무에 따라 제균 치료 이후 관해 도달율이 각각 23.1%와 75.0%로 의미 있는 차이가 있었다. 특히 헬리코박터 파일로리 음성이면서 t(11:18) 돌연변이 동반이 있는 경우 16.7%에서만 제균 치료 이후 관해에 도달하였으며 83.3%에서는 방사선 치료가 필요 하였다. 따라서 위 MALT 림프종 중 헬리코박터 파일로리 감염 음성인 경우 제균 치료 후 관해에 도달하지 못하였다면 t(11:18) 돌연변이의 동반 여부를 확인하고 '지켜보며 기다리는 전략' 대신 조기에 방사선 치료를 적용하는 것을 환자의 시간적 경제적 비용을 줄일 수 있는 방법으로 고려할 수 있을 것이다(Fig. 1).

## 요 약

**목적:** 위 점막연관림프조직 림프종(위 MALT 림프종)은 헬리코박터 파일로리 감염과 관련이 있으며 일부에서는 t(11:18) 돌연변이가 동반되어 있다.

**대상 및 방법:** 전자의무기록 검색을 이용하여 2004년 1월부터 2020년 12월까지 가톨릭대학교 여의도성모병원에서 위



**Fig. 1.** Treatment algorithms suggested by the author for gastric MALT lymphoma using a t(11:18) genetic study. Paths indicated by bold lines are recommendations based on the authors' experiences. MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; CR, complete remission; pMRD, probable minimal residual disease; rRD, responding residual disease; NC, no change.

MALT 림프종으로 진단받은 환자를 연속적으로 등록하여 후향 분석하였다.

**결과:** 의무기록에서 찾은 77명의 위 MALT 림프종 환자 중 기록이 완결된 65명을 대상으로 분석하였다. 헬리코박터 파일로리는 66.2% (43/65)에서 감염 양성이었다. T(11:18) 돌연변이에 대한 유전자 검사는 41명에서 시행되었으며 31.7% (13/41)에서 동반되어 있었다. T(11:18) 돌연변이가 동반된 경우 제균 치료 후 관해에 도달한 경우는 23.1% (3/13)으로 t(11:18)이 동반되지 않았던 75% (21/28)에 비해 유의하게 낮은 수준이었다(p-value=0.009). 특히, 헬리코박터 음성인면서 t(11:18)이 동반된 경우 83.3% (5/6)에서 관해 도달을 위해 방사선 치료가 필요하였고 16.7% (1/6)에서만 제균 치료만으로 관해 도달이 가능하였다. 다만, 분석 대상이 적어 통계적 유의성을 확인할 수는 없었다.

**결론:** 헬리코박터 음성과 t(11:18)의 존재는 항생제 치료 실패의 위험 인자였다.

**색인단어:** 위; 점막연관림프조직 림프종; t(11:18)

## REFERENCES

1. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-1176.
2. Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, et al. t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8:979-985.
3. 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.
4. Nakamura T, Inagaki H, Seto M, Nakamura S. Gastric low-grade B-cell MALT lymphoma: treatment, response, and genetic alteration. *J Gastroenterol* 2003;38:921-929.
5. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-1416.
6. Copie-Bergman C, Gaulard P, Lavergne-Slove A, et al. Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma. *Gut* 2003;52:1656.
7. Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BM, et al.; EGILS group. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011;60:747-758.
8. Zucca E, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 4:113-114.
9. Uren AG, O'Rourke K, Aravind LA, et al. Identification of paracaspases and metacaspases: two ancient families of caspase-like proteins, one of which plays a key role in MALT lymphoma. *Mol Cell* 2000;6:961-967.
10. Dierlamm J, Baens M, Wlodarska I, et al. The apoptosis inhibitor gene API2 and a novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood* 1999;93:3601-3609.
11. Ott G, Katzenberger T, Greiner A, et al. The t(11;18)(q21;q21) chromosome translocation is a frequent and specific aberration in low-grade but not high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-) type. *Cancer Res* 1997;57:3944-3948.
12. Starostik P, Patzner J, Greiner A, et al. Gastric marginal zone B-cell lymphomas of MALT type develop along 2 distinct pathogenetic pathways. *Blood* 2002;99:3-9.
13. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestreaux A, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. *Gastroenterology* 2002;122:1286-1294.
14. 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.