

위 MALT 림프종에서 *Helicobacter pylori* 제균에 의한 완전 관해 예측인자

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 소화기내과

김수진* · 양 선* · 민병훈 · 이준행 · 이풍렬 · 이종철 · 김재준

***Helicobacter pylori* Eradication for Stage I_{E1} Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Predictive Factors of Complete Remission**

Su Jin Kim, M.D., Sun Yang, M.D., Byung-Hoon Min, M.D., Jun Haeng Lee, M.D.,
Poong-Lyul Rhee, M.D., Jong Chul Rhee, M.D., and Jae J. Kim, M.D.

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is accepted as initial treatment of stage I_{E1} gastric mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. However, 10-20% of gastric low grade MALT lymphomas are unresponsive to *H. pylori* eradication treatment. The aim of this study was to find out the predictive factors of complete remission of gastric MALT lymphoma after *H. pylori* eradication. **Methods:** From 1995 to 2006, consecutive 95 patients with modified Ann Arbor stage I_{E1} gastric MALT lymphoma were enrolled, and their medical records were reviewed. The patients were initially treated by *H. pylori* eradication. The complete remission was determined by endoscopic and histologic finding. **Results:** Eighty eight patients (92.6%) achieved complete remission after *H. pylori* eradication therapy. Mean follow up time for these patients was 40±25 months. Seven patients (7.4%) failed to achieve complete remission. There was no significant difference in the age, sex, endoscopic appearance, and large cell component between the remission group and failure group. Among 66 patients with distal tumor, 65 patients (98.5%) achieved complete remission. On the other hand, among 13 patient with proximal tumor, 9 patients (69.2%) achieved complete remission ($p=0.001$). The odds ratio of proximal tumor for *H. pylori* eradication failure was 28.9 (95% CI=2.9-288.0). **Conclusions:** The proximally location of MALT lymphoma is a risk factor of the *H. pylori* eradication treatment failure. Therefore, the proximally located gastric MALT lymphoma should be carefully treated and followed. (Korean J Gastroenterol 2010;55:94-99)

Key Words: MALT lymphoma; *H. pylori*; Location; Therapy

접수: 2009년 6월 2일, 승인: 2009년 12월 28일
연락처: 김재준, 135-710, 서울시 강남구 일원동 50번지
삼성서울병원 소화기내과
Tel: (02) 3410-3409, Fax: (02) 3410-6983
E-mail: jjkim@skku.edu

* 김수진, 양 선은 논문 작성에 동등하게 기여하였음.

Correspondence to: Jae J. Kim, M.D.
Department of Medicine, Samsung Medical Center, 50, Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983
E-mail: jjkim@skku.edu

서론

MALT 림프종은 1983년 Isaacson과 Wright¹가 처음 B세포 림프종의 한 형태로 정리하였으며 1994년 REAL 분류에서 ‘B-marginal zone lymphoma, extranodal (MALT) type’으로 명명된 이후 2001년 WHO 분류에서 ‘extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT’로 분류되고 있다.

MALT 림프종은 위에서 발생하는 악성 종양의 1-7%를 차지하는 드문 질환이며² 다른 B세포 림프종과는 구별되는 임상 병리학적 특징을 보인다.¹⁻³ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염은 MALT 림프종의 62-100%에서 발견되며⁴⁻⁷ MALT 림프종의 발생에 기여할 것으로 생각한다.^{5,8} 또한 위 MALT 림프종의 60-90%가 *H. pylori* 제균 치료로 완전 관해를 얻을 수 있는 것으로 밝혀졌다.⁹⁻¹² 그러나, 제균 치료에도 불구하고 관해를 얻지 못하는 경우가 있기 때문에 제균 치료 성공과 관련된 다양한 예측 인자에 대한 연구들이 이루어지고 있다.¹³⁻¹⁵ 따라서 본 연구에서는 삼성서울병원에서 MALT 림프종으로 진단되어 *H. pylori* 제균 치료를 받았던 환자들을 대상으로 하여 완전 관해를 예측할 수 있는 인자를 분석하였다.

대상 및 방법

연구 대상은 1995년부터 2000년까지 삼성서울병원에서 Modified Ann Arbor 분류에 따라 I_{EI}기 위 MALT 림프종으로 진단 받은 126명 중 *H. pylori* 양성이라면 초치료로 *H. pylori* 제균 치료를 받은 95명을 대상으로 후향 분석하였다. MALT 림프종의 진단은 내시경을 통한 조직검사로 하였으며 *H. pylori*의 유무는 조직검사 표본에서의 염색 또는 속성

요소반응 검사(CLOTM, Delta West, Bentley, Western Australia)를 통하여 확인하였다. 병기 결정을 위해 골수검사와 복부 전산화단층촬영, 초음파 내시경 등을 시행하여 원격 전이나 림프절 전이 여부를 확인하였으며 병변의 침윤도를 확인하였다. 95명은 *H. pylori* 제균을 위해 프로톤 펌프 억제제, clarithromycin 500 mg, amoxicillin 1,000 mg을 하루 두 번 2주간 투여받았다.¹⁵ *H. pylori* 제균 여부는 제균 치료 완료 최소 4주 후에 시행한 내시경에서 획득된 조직검사 표본과 요소호기검사서 *H. pylori*가 발견되지 않은 경우로 정의하였다. *H. pylori* 제균 치료 후의 관해 여부는 내시경 검사에서 육안으로 병변이 소실되고 조직 소견에서는 Wotherspoon 등¹²의 조직 등급 체계를 사용하여 등급이 0-3 이하로 감소하였을 경우로 정의하였다. 병소의 위치는 분문부에서 중부 위 체부까지를 상부, 하부 위체부 이하를 하부, 그리고 다병소로 분류하였다. 내시경 육안 소견은 궤양형, 미란형, 홍반형, 점막 비후 혹은 종양형으로 분류하였다.¹³

자료는 chi-square, independent sample t-test를 사용하여 분석하였다. 양측 검정으로 95% 신뢰도 구간을 적용하여 통계적 의미를 부여하였다.

결과

총 95명의 환자 중 44명이 남성, 51명이 여성이었다. 진단 당시 증상은 복부 불편감 51명(53.7%), 무증상이 41명(43.2%)으로 가장 많았으며 토혈 1명(1.1%), 흑색변 1명(1.1%)이었다. *H. pylori* 제균 치료 후 88명(92.6%)이 관해에 도달하였으며 7명(7.4%)의 환자에서 관해에 도달하지 못하였다. 관해에 도달한 88명은 1차 또는 2차 제균 치료를 통해 *H. pylori* 제균이 성공적으로 이루어졌으며 방사선 치료나 항암

Table 1. Baseline Characteristics and Risk Factor Analysis of Failure of MALT-lymphoma Remission

	Remission (n=88)	Failure (n=7)	p-value
Age, mean (range), years	50±12	48±9	0.465
Sex (M:F) (%)	48:40 (55:45)	3:4 (43:57)	0.083
Follow up duration, (mean±SD, month)	40±25	35±15	0.513
Endoscopic location (%)			0.001
Distal	65 (73.9%)	1 (14.3%)	
Both	14 (15.9%)	2 (28.6%)	
Proximal	9 (10.2%)	4 (57.1%)	
Endoscopic appearance (%)			0.344
Ulcer	33 (37.5%)	4 (57.1%)	
Erosion	20 (22.7%)	2 (28.6%)	
Erythema	29 (33.0%)	0 (0%)	
Thick folds or tumor	6 (6.8%)	1 (14.3%)	
Presence of large cell component (+) (%)	1 (1.1%)	1 (14.3%)	0.067

SD, standard deviation.

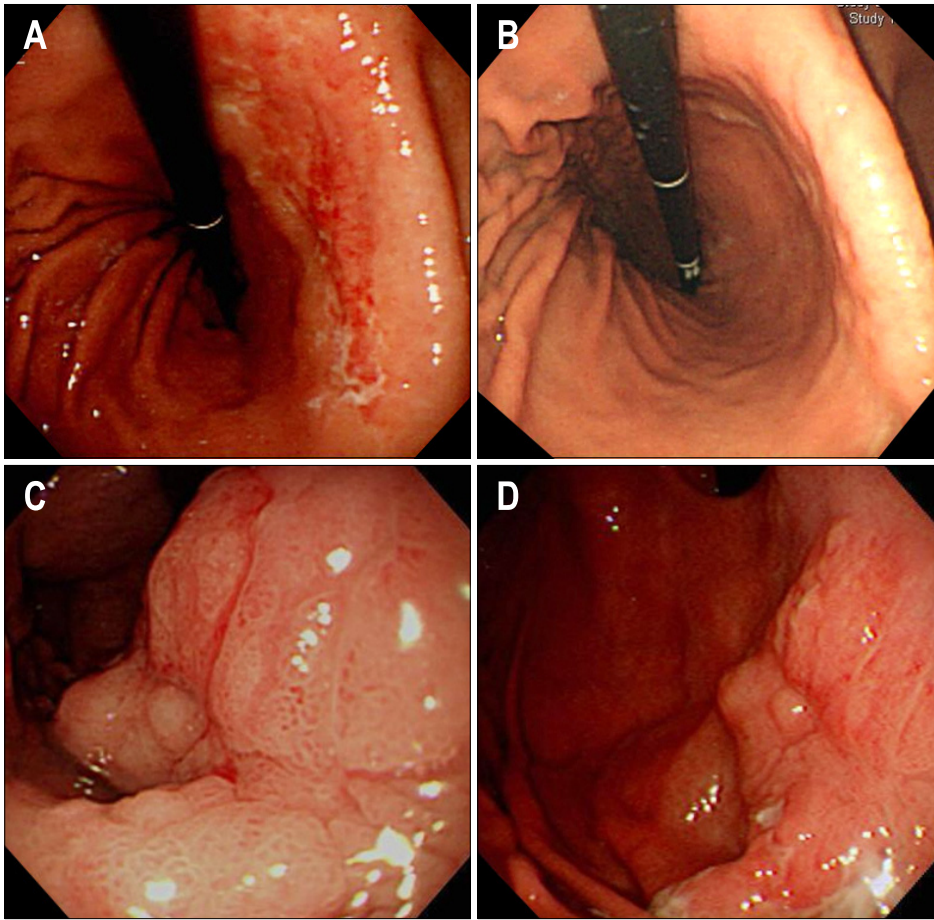


Fig. 1. Different treatment response to *H. pylori* eradication according to site. (A, B) A case of gastric MALT lymphoma located on the distal part of stomach showing complete response 3 months after *H. pylori* eradication (A: before treatment, B: after treatment). (C, D) A case of gastric MALT lymphoma located on the proximal part of stomach showing no improvement during follow-up of 9 months after *H. pylori* eradication (C: before treatment, D: after treatment).

화학 요법 등의 추가 치료 없이 모두 관해에 도달하였다. 관해에 도달하지 못한 7명의 환자는 1차와 2차 제균 치료에 실패했던 경우로 이후 방사선 치료나 항암 화학 요법을 받았다. 관해까지 도달한 기간은 중앙값이 3개월(1-11개월)이었으며 제균 치료 실패군에서 관해 유도 실패로 판정하고 2차 치료를 시작한 기간의 중앙값은 12.5개월(8-14개월)이었다. 관해군과 치료실패군의 평균나이는 각각 50 ± 12 세, 48 ± 9 세로 두 군 간 차이는 없었다. 성비는 관해군에서 남 : 여 비율이 48:40, 치료실패군에서 3:4였다. 각 군의 평균 추적관찰 기간은 관해군에서 40 ± 25 개월, 치료실패군에서 35 ± 15 개월이었다(Table 1).

위의 MALT 림프종의 분포는 관해군에서 상부 9명, 하부 65명, 상부와 하부 양측에 모두 있었던 경우가 14명이었으며 치료실패군에서는 각각 4명, 1명, 2명으로 유의한 차이를 보였다($p=0.001$). 내시경 소견에서 병소의 모양은 관해군에서 궤양형 33명, 미란형 20명, 홍반형 29명, 점막 비후나 종양형 6명으로 나타났으며 치료 실패군에서는 궤양형 4명, 미란형 2명, 점막 비후나 종양형 1명으로 나타났다($p=0.344$). 조직 소견에서 large cell을 가진 경우는 관해군에서 1명, 치료 실패군에서 1명으로 통계적 유의성은 없었다($p=0.067$)

(Table 1).

위 하부에 병변이 있었던 66명의 환자에서 65명(98.5%)이 제균 치료로 완전 관해에 도달하였고 1명(1.5%)만이 실패하였다(Fig. 1A, B). 그러나, 상부에 병변이 있었던 13명의 환자 중에서는 9명(69.2%)이 제균 치료에 성공하고 4명(30.8%)이 실패하였다(Fig. 1C, D). 이를 바탕으로 상부에 병변이 있을 경우 치료실패의 odd ratio는 28.9 (95% 신뢰구간=2.9- 288.0)로 이는 통계적으로 유의하였다.

고 찰

위 MALT 림프종은 비특이적인 위장 증상을 나타내며 내시경 검사에서 병변의 모양이 위염에서부터 궤양, 위암과 비슷한 모양 등 다양한 소견을 보인다.¹⁶ 위의 MALT 림프종과 *H. pylori* 감염과의 상관관계는 현재까지 많은 연구에서 밝혀져 왔다.^{4,5,8} *H. pylori*는 대부분의 위 MALT 림프종에서 발견되는데 MALT 림프종 발병에 있어 중요한 역할을 담당하고 있는 것으로 알려졌다. *H. pylori*에 의한 위염으로 항원 자극에 의해 림프 여포가 형성되며 *H. pylori* 특이 T 세포가 단클론 B 세포를 증식시켜 MALT 림프종이 발생한

다.¹⁷⁻¹⁹ 1993년 한 연구에서는 *H. pylori* 제균 치료로 저등급 위 MALT 림프종 환자 6명 중 5명이 완전 관해에 도달하였다고 처음으로 보고하였다.¹² 이후 많은 연구에서 *H. pylori* 제균 치료가 시도되었으며 비교적 높은 성공률을 보여 현재는 *H. pylori* 제균 치료가 저등급 MALT 림프종의 초치료로 시도되고 있다. 이번 연구에서도 92.1%의 환자에서 *H. pylori* 제균 치료만으로 완전 관해가 이루어졌다. 그러나 *H. pylori* 제균 치료에 실패하는 경우가 있기 때문에 그 위험 인자를 밝히고자 하는 연구들이 있어왔다. 초음파 내시경에서 점막하 침범 깊이가 깊고 림프절 침범이 있거나 고등급 악성도의 성분을 포함한 경우 제균 치료 실패의 위험 인자라는 연구도 있었으며^{13,14,20,21} *H. pylori*가 존재할수록 제균 치료로 관해가 잘 되는 것으로 밝혀졌다.²² 병리 조직 소견에서 transformed large cell의 비율이 높은 경우 제균 치료에 효과가 낮고 예후도 좋지 않다는 연구도 있었다.^{23,24} 또한 MALT 림프종에 t(11;18)(q21;q21)이 존재하면 제균 치료에 잘 반응하지 않는다.^{25,26} 2007년 다른 한 연구에서는 *H. pylori* 양성인 I 병기 위 MALT 림프종에서 *H. pylori* 제균 치료를 시행하였을 때 상부에 병변이 있는 경우 하부에 있을 때 보다 유의하게 치료 반응이 좋지 않다는 것을 보고하였다.²⁷ 이번 연구에서도 이와 마찬가지로 지난 10년간 삼성서울병원에서 위 MALT 림프종을 진단 받은 환자를 대상으로 후향 분석을 진행하였다. *H. pylori* 제균 치료를 받은 95명의 I_{EI} 병기 환자 중 66명이 하부에 병변이 있었으며 이 중 65명(98.5%)에서 관해가 이루어졌으며 1명(1.5%)이 제균 치료에 실패하였다. 상부에 병변이 있었던 환자는 13명으로서 이 중 9명(69.2%)이 관해에 성공하였으며 4명(30.8%)이 치료에 실패하였고 이는 통계적으로 의미 있게 나와 앞서 연구와 같은 결론을 보여주었다.

MALT 림프종 병변의 위치가 *H. pylori* 제균 치료에 미치는 영향은 아직까지 정확히 알려진 바는 없다. 한 연구에서 위 하부에 발생한 MALT 림프종은 *H. pylori* 위염과 연관되어 발생하는 반면 상부에 발생한 MALT 림프종은 *H. pylori* 감염과 연관되거나 혹은 *H. pylori* 감염과 관계 없이 자가 면역성 위염과 연관되어 발생하는 것으로 *H. pylori* 제균 치료에 잘 반응하지 않는다고 하였다.²² 자가 면역성 MALT 림프종은 자가항원 반응성 T 세포와 연관되어 발생하며 주로 위 상부에 위치하고 *H. pylori* 제균 치료에 내성을 보이거나 진행 속도가 느린 특징을 보이는 것으로 알려져 있다.^{22,27-29}

결론으로, 이번 연구에서 위에서 발생한 I_{EI} 병기의 MALT 림프종은 연령, 성별, 병변의 모양과는 무관하게 *H. pylori* 제균 치료만으로도 92.6%의 환자에서 완전 관해를 볼 수 있었다. 그러나, MALT 림프종이 위의 하부에 위치한 경우에는 1.5%에서만 *H. pylori* 제균 치료 단독요법 시행 시에 관

해를 이루지 못하였던 반면, 상부에 위치하였던 경우에는 30.8%에서 *H. pylori* 제균 치료 후 관해에 실패하였다. 이에 따라 병변이 위 분문부에서 중부 위체부 사이, 즉 위 상부에 위치한 경우 *H. pylori* 제균 치료만으로는 관해에 실패할 가능성이 높으므로 이에 주의하여 치료 방침 및 추적관찰 계획을 세워야 할 것이다.

요 약

목적: I_{EI} 병기의 위 MALT 림프종은 일차적 치료로 *H. pylori* 제균 치료가 사용되고 있다. 그러나 제균 치료에 반응하지 않는 경우가 10-20%에 달하고 있어 제균 치료에 실패하는 요인에 대한 분석이 필요하다. **대상 및 방법:** 1995년부터 2006년 사이에 I_{EI}기 MALT 림프종으로 진단된 126명 중 초 치료로 수술이나 방사선 치료, 항암 치료를 받은 환자, *H. pylori* 음성인 환자를 제외하였다. 진단 후 2주간 *H. pylori* 제균 치료를 받았던 95명의 환자를 후향 분석하였다. 완전 관해 여부는 내시경과 조직 검사를 통하여 판정하였다. **결과:** 95명의 환자 중 제균 치료로 내시경적, 조직학적 관해를 보인 환자는 88명(92.6%), 실패한 경우는 7명(7.4%)이었다. 평균 추적관찰 기간은 관해군에서 40±25개월, 치료 실패군에서 35±15개월이었다. 관해군과 치료실패군 사이에 연령, 성비, 내시경 육안소견 및 병리 조직 소견에서 large cell 유무는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나 병소의 위치를 상부(분문부에서 중부 위체부까지), 하부(하부 위체부 이하) 및 양측 모두에 있는 다병소로 분류하였을 때 관해군의 병변의 분포는 10.2%, 73.9%, 15.9%로 하부에 위치하는 경우가 가장 많았으며, 치료 실패군은 57.1%, 14.3%, 28.6%로 상부가 가장 많은 분포를 보여 유의한 차이를 나타냈다(p=0.001). 병변이 위 하부에 위치할 때와 비교하여 상부에 위치할 경우 제균 치료 실패의 odd ratio는 28.9 (95% 신뢰구간=2.9-288.0)였다. **결론:** MALT 림프종이 위 상부에 위치하면 *H. pylori* 제균 치료에 실패할 위험성이 높다. 따라서 상부에 위치한 MALT 림프종은 치료와 추적관찰에 주의를 기울여야 할 것이다.

색인단어: 위 MALT 림프종, *H. pylori*, 위치, 치료

참고문헌

1. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. Cancer 1983;52:1410-1416.
2. Muller AF, Maloney A, Jenkins D, et al. Primary gastric lymphoma in clinical practice 1973-1992. Gut 1995;36:679-

- 683.
3. Wotherspoon AC, Finn TM, Isaacson PG. Trisomy 3 in low-grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 1995;85:2000-2004.
4. Eidt S, Stolte M, Fischer R. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol* 1994;47:436-439.
5. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-1176.
6. 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.
7. Karat D, O'Hanlon DM, Hayes N, Scott D, Raimes SA, Griffin SM. Prospective study of *Helicobacter pylori* infection in primary gastric lymphoma. *Br J Surg* 1995;82:1369-1370.
8. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330:1267-1271.
9. Bayerdorffer 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.
10. 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.
11. Savio A, Zamboni G, Capelli P, et al. Relapse of low-grade gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication: true relapse or persistence? Long-term post-treatment follow-up of a multicenter trial in the north-east of Italy and evaluation of the diagnostic protocol's adequacy. *Recent Results Cancer Res* 2000;156:116-124.
12. 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.
13. Ruskone-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.
14. Levy M, Copie-Bergman C, Traulle C, et al. Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome. *Am J Gastroenterol* 2002;97:292-297.
15. Hong SS, Jung HY, Choi KD, et al. A prospective analysis of low-grade gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2006;11:569-573.
16. 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.
17. Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993;24:577-583.
18. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:571-574.
19. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. *Helicobacter pylori*-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Pathol* 1996;178:122-127.
20. 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.
21. 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.
22. Steinbach G, Ford R, Globler G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:88-95.
23. de Jong D, Boot H, van Heerde P, Hart GA, Taal BG. Histological grading in gastric lymphoma: pretreatment criteria and clinical relevance. *Gastroenterology* 1997;112:1466-1474.
24. de Jong D, Boot H, Taal B. Histological grading with clinical relevance in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Recent Results Cancer Res* 2000;156:27-32.
25. Liu H, Ruskone-Fourmestreaux 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.
26. Liu H, Ye H, Dogan A, et al. T(11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. *Blood* 2001;98:1182-1187.
27. 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.

28. Negrini R, Lisato L, Zanella I, et al. *Helicobacter pylori* infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa. Gastroenterology 1991;101:437-445.
 29. Greiner A, Marx A, Heesemann J, Leebmann J, Schmausser B, Muller-Hermelink HK. Idiotypic identity in a MALT-type lymphoma and B cells in *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis. Lab Invest 1994;70:572-578.
-