

REVIEW ARTICLE

위 점막연관림프조직 림프종: 국내 치료 성적을 중심으로

정진태

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma Based on Outcome of Domestic Treatment

Jin Tae Jung

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

Gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma is associated with *Helicobacter pylori* infection. *H. pylori* eradication can be performed as a primary therapy regardless of *H. pylori* status. In Korea, six articles were published about low-grade gastric MALT lymphoma with *H. pylori*. Complete regression rate after *H. pylori* eradication is reported at 74.5% to 94.4%. Radiotherapy results in favorable clinical long-term outcomes in patients with early-stage gastric MALT lymphoma who fail *H. pylori* eradication therapy and those who are *H. pylori* negative. Chemotherapy could be reserved for patients with metastatic or high-grade lymphoma. In gastric MALT lymphoma, patients with polypoid type on initial endoscopy had a higher likelihood of recurrence than those with diffuse infiltration or ulceration types. The depth of invasion, location of lesions, and chromosomal abnormality with t(11;18) together are predictive factors for failure to remission by *H. pylori* eradication. (**Korean J Gastroenterol 2016;68:175-178**)

Key Words: Mucosa-associated lymphoid tissue; Stomach; Therapy

서론

1983년 Isaacson과 Wright¹에 의해 점막연관림프조직 (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 림프종이 처음 기술되었으며 2008년 세계보건기구(World Health Organization)에서 extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT로 재분류되었다.² 위 MALT 림프종은 위암에 비해서는 드문 종양이나 원발성 위 림프종의 40-50%를 차지하며, *Helicobacter pylori* 감염이 항원으로 작용하여 점막의 T세포를 자극하고 이로 인해 위 MALT 림프종의 발생과 관련이 있다고 알려져 있다. 1993년 Wotherspoon 등³은 *H. pylori* 제균을 하여 위 MALT 림프종이 관해됨을 처음 보고하였다.

위 MALT 림프종이 진단되면 치료에 앞서 병기 설정을 정

확히 하고 병기에 따라 제균 치료, 방사선 치료, 항암 치료 등을 고려해 볼 수 있는데, 대부분 완전 관해를 목표로 하고 있다. 최근에 일본의 대규모 전향적 연구에서는 10년 총 생존율 95%, 무병 생존율을 86%로 발표하였다.⁴ 따라서 이번 원고에서는 PubMed 또는 KoreaMed 검색 프로그램을 이용하여 2000년 이후로 국내에서 발표된 논문들을 중심으로 위 MALT 림프종의 치료 성적에 대해 정리하였다.

위 MALT 림프종의 치료

1. *H. pylori* 제균 치료

국내에서 발표된 위 MALT 림프종의 *H. pylori* 제균 치료

© 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 © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정진태, 42472, 대구시 남구 두류공원로 17길 33, 대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Jin Tae Jung, Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea. Tel: +82-53-650-4217, Fax: +82-53-624-3281, E-mail: jungjt@cu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

에 대한 논문은 6개가 있었는데, 모두 단일기관 연구였으며 3차병원 자료였다. 각각의 연구들을 자세히 살펴보면, 2004년 Lee 등⁵은 1992년부터 2002년까지 55명의 환자들을 후향적으로 분석하였는데 *H. pylori* 제균 치료를 받은 29명의 환자 중 24명(82.8%)에서 완전 관해를 할 수 있었으며 완전 관해까지 걸린 평균 기간은 12개월이었다. 5명(17.2%)에서는 완전 관해에 실패하여 2명은 방사선 치료를, 1명은 수술을, 나머지 2명은 다른 치료를 하였다. 방사선 치료를 시행한 5명은 평균 36개월 추적기간 동안 5명 모두(100%)에서 완전 관해를 할 수 있었다.

2006년 Hong 등⁶은 1996년부터 2003년까지 Ann Arbor 병기 IE 또는 IIE의 *H. pylori* 양성환자 90명을 전향적으로 포함하였는데, *H. pylori* 제균은 85명(94.4%)에서 할 수 있었으며 이 중 7명은 제균에 있어 2차 약제가 필요하였다. 제균이 된 85명 모두에서 완전 관해를 할 수 있었으며 완전 관해까지 걸린 평균 중앙기간은 3개월이었다. 완전 관해 후 평균 45개월의 추적기간 동안 추적된 77명 중 69명(89.6%)은 재발하지 않았으나 8명(10.4%)이 재발하여 3명은 추가 치료 없이 추적검사에서, 4명은 제균 치료를 반복하여, 1명은 방사선 치료 후 완전 관해가 되었다.⁶

2007년 Kim 등⁷은 1996년부터 2006년까지 Ann Arbor 병기 IE인 99명의 환자들을 전향적으로 포함하였는데 *H. pylori* 제균은 99명 모두(100%)에서 할 수 있었으며 이 중 8명은 제균에 있어 2차 약제가 필요하였다. 평균 41개월 추적기간 동안 84명(84.8%)에서 완전 관해를 할 수 있었으며 완전 관해까지 걸린 평균 중앙기간은 3개월이었다. 내시경 초음파나 수술로 종양의 위벽 침투 깊이를 알 수 있었던 환자는 81명으로 점막내 침윤이 45명, 점막하 침윤이 28명, 고유근층 이상의 침윤이 8명이었다. 점막하층까지 침윤한 환자 73명 중 62명(84.9%)에서 완전 관해를 할 수 있었으며 고유근층 이상을 침윤한 환자 8명 중 4명(50.0%)에서 완전 관해를 할 수 있어 통계적 유의성이 있었다($p=0.031$). 15명(15.2%)은 제균 치료 후 12개월까지 완전 관해에 실패하여 수술이나 방사선 치료 후 완전 관해가 되었다.

2010년 Kim 등⁸은 1995년부터 2006년까지 Ann Arbor 병기 IE1이면서 *H. pylori* 양성인 95명의 환자들을 대상으로 초치료로 *H. pylori* 제균 치료를 하여 후향적 분석을 하였는데 평균 40개월 추적기간 동안 88명(92.6%)에서 완전 관해를 할 수 있었으며 7명(7.4%)에서 제균 치료로 완전 관해에 실패하여 추가적으로 방사선 치료나 항암 치료를 시행하였다.⁸

2013년 Choi 등⁹은 2003년부터 2012년까지 66명의 환자들을 전향적으로 포함하였는데 *H. pylori* 양성 53명과 음성 13명이었으며 제균 치료는 *H. pylori* 양성 51명과 음성 5명에서 시행하였다. 제균 치료 후 완전 관해는 *H. pylori* 양성 환자

는 51명 중 38명(74.5%)에서, *H. pylori* 음성 환자는 5명 중 2명(40.0%)이었다.

2014년 Ryu 등¹⁰은 2000년부터 2012년까지 57명의 환자들을 후향적으로 분석하였는데 *H. pylori* 양성 43명과 음성 14명이었다. 제균 치료는 48명에서 시행하였고 36명(75.0%)에서 완전 관해를 할 수 있었는데 *H. pylori* 양성 환자는 39명 중 31명(79.5%)에서, *H. pylori* 음성 환자는 9명 중 5명(55.6%)에서 완전 관해가 되었다. 제균 치료에 실패한 12명의 환자는 추가적인 치료로 6명에서 방사선 치료, 5명에서 항암 치료, 1명에서 수술을 시행하였으며 항암 치료를 한 1명을 제외하고는 완전 관해를 할 수 있었다. 1차 치료로 제균 치료를 시행하지 않은 9명의 환자는 1명에서 방사선 치료, 6명에서 항암 치료, 2명에서 수술을 시행하였으며 그 중 항암 치료를 한 1명을 제외하고는 완전 관해를 할 수 있었다.

위의 논문들은 *H. pylori* 양성 여부의 다양성이 있는 이질적인 환자군이기는 하지만, 대체적으로 한국에서 위 MALT 림프종의 초치료로서 *H. pylori* 제균 치료의 완전 관해율은 74.5-94.4%까지 보고하고 있다.

2. *H. pylori* 음성 위 MALT 림프종의 치료

2009년 Chung 등¹¹은 1996년부터 2006년까지 185명의 위 MALT 림프종의 환자를 *H. pylori* 양성 156명과 음성 29명으로 나누어 평균 39개월 추적기간 동안의 치료 성적을 조사하였다. 모든 치료 후 완전 관해율은 *H. pylori* 양성 환자군은 85.3%로 음성 96.2%와 차이가 없었으며 5년 생존율도 *H. pylori* 양성 환자군은 90.2%로 음성 87.0%와 차이가 없었다. 치료 방법에 따른 완전 관해 및 부분 관해율을 살펴 보면 *H. pylori* 양성 환자군에서는 제균 치료는 121명 중 104명(86.0%), 수술은 18명 중 16명(88.9%), 항암 치료는 15명 중 11명(73.3%), 방사선 치료는 2명 중 2명(100%)이었다. *H. pylori* 음성 환자군에서는 제균 치료는 시행하지 않았으며, 수술은 17명 중 15명(88.2%), 항암 치료는 8명 중 6명(75.0%), 방사선 치료는 4명 중 4명(100%)으로 차이가 없었다.

2010년 Park 등¹²은 1998년부터 2009년까지 Ann Arbor 병기 IE이고 *H. pylori* 음성인 위 MALT 림프종의 환자 11명의 치료 성적을 후향적으로 조사하였는데, 11명 모두(100%)에서 완전 관해를 할 수 있었다. 치료 방법을 살펴 보면 제균 치료는 6명에서 시행하였고 3명은 제균 치료만으로도 완전 관해가 이루어졌다. 나머지 3명은 환자가 방사선 치료를 추가적으로 원해 시행하였으며, 3명은 방사선 치료로, 1명은 수술로, 1명은 내시경절제술로 완전 관해를 할 수 있었다.

2013년 Choi 등⁹은 2003년부터 2012년까지 10명의 *H. pylori* 음성 위 MALT 림프종 환자들의 치료 성적을 보고하였는데, 제균 치료는 5명에서 시행하였고 이 중 2명은 제균 치

료만으로도 완전 관해가 되었으며, 나머지 2명은 추가적으로 방사선 치료를 하여 완전 관해가 되었다. 전신 상태가 나쁜 1명은 추가 치료 없이 경과 관찰을 하였다. 5명은 초기 치료로 방사선 치료를 하여 4명에서 완전 관해가 되었으며 부분 관해가 된 1명은 항암 치료를 추가하여 완전 관해가 되었다.

3. 방사선 치료

국내에서 발표된 위 MALT 림프종의 방사선 치료에 대한 논문은 2개가 있었다. 2002년 Park 등¹³은 1995년부터 2001년까지 Ann Arbor 병기 IE인 6명의 위 MALT 림프종 환자들을 방사선 치료 하였는데 6명 모두(100%)에서 완전 관해가 되었다.

2013년 Kim 등¹⁴은 1998년부터 2011년까지 Lugano 병기 I 또는 II1이면서 방사선 치료를 시행 받은 64명의 환자들을 후향적으로 분석하였다. 64명 중 40명은 방사선 치료 전에 다른 치료를 시행하였는데, 25명에서 제균 치료를, 9명은 항암 치료를, 6명은 제균 치료 및 항암 치료를 시행 받았으며, 이 중 17명(42.5%)에서 방사선 치료 전에 완전 관해가 되었고, 23명은 완전 관해가 되지 않아 구제요법으로 방사선 치료를 시행하였다. 64명 중 24명은 방사선 치료만 시행하였다. 치료 성적을 알아 보면 모든 환자에서 완전 관해가 되었는데, 39개월 추적기간 동안 5명 환자에서 재발이 되어 5년간 질병 조절률은 89%였으며 이 중 2명은 *H. pylori* 양성으로 변환되어 제균 치료 후 완전 관해가 되었으며 3명은 추가적인 치료 없이 추적관찰을 하였다. 연구 종료 시점에 62명의 환자가 생존해 있어서 5년 생존율은 94%였다.¹⁴

4. 치료에 영향을 주는 인자들

*H. pylori*의 유무는 제균 치료에 대한 반응에 대해 영향이 있는데, Chung 등¹¹에 따르면 *H. pylori* 음성 환자군은 *H. pylori* 양성 환자군에 비해 남성의 비율이 높았으며 병변의 위치도 위의 원위부보다는 근위부에 많다고 하였다. 또한 Ann Arbor 병기도 높고 위벽의 침윤 깊어도 깊었으며 주변 림프절의 전이도 많은 것으로 보고하였다. Kim 등⁸도 *H. pylori* 양성 환자들을 대상으로 *H. pylori* 제균 치료를 하여 완전 관해군과 실패군을 분석하였는데, 실패군에서 병변의 위치가 근위부의 비율이 높게 나타났다고 보고하였다. Choi 등⁹도 *H. pylori* 제균 치료를 하여 성공군과 실패군의 임상병리학 특징을 분석하였는데 실패군이 성공군에 비해 위의 원위부 및 근위부 모두를 침범한 경우가 많았으며 염색체 t(11;18) (q21;q21)의 양성률이 높게 나타났다.

Lee 등¹⁵은 위 MALT 림프종 환자에서 완전 관해 후 재발에 영향을 주는 인자를 분석하였는데 내시경 소견에서 용기형 형태가 침윤형이나 궤양형보다 재발이 많았다. 즉 5년 동안

재발이 없을 확률이 용기형은 76.4%로, 침윤형의 95.8%와 궤양형의 90.1%보다 낮았다. 또한 재발한 환자군에서 위벽의 침윤 깊이가 심하여 Ann Arbor 병기가 높은 환자군이 많아서 항암 치료를 한 비율이 높았다.¹⁵

결론

위 MALT 림프종은 비교적 드문 질환이지만 완전 관해를 치료 목표로 하고 있으며 예후도 비교적 양호한 것으로 알려져 있다. 하지만 질병의 특성으로 인해 국내 보고는 대부분 3차병원 및 단일기관의 자료였으며, 후향적인 연구가 많고 연구 환자군의 *H. pylori* 유무 및 병기의 다양성으로 인한 이질성이 있어, 결과를 해석하는 데 이를 염두에 두어야 하겠다. 하지만 일부 *H. pylori* 음성 환자도 제균 치료에 완전 관해가 될 수 있으므로 *H. pylori* 유무에 관계 없이 제균 치료를 먼저 시도해 볼 수 있겠다. 완전 관해까지 걸리는 시간은 다양하지만 3-12개월 정도로 보고하고 있다. 제균 치료 후 추적기간 동안 질병이 진행한다면 다른 치료방법보다 방사선 치료를 먼저 선호하는 경향이 있었으며 항암 치료도 고려해 볼 수 있겠다. 향후 학회 차원에서 전향적으로 위 MALT 림프종 환자의 데이터를 구축하고 환자의 특성 및 병기에 따른 개별화된 치료 가이드라인을 구축할 필요가 있다고 생각한다.

REFERENCES

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. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;2009:523-531.
3. 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.
4. 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.
5. Lee SK, Lee YC, Chung JB, et al. Low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: treatment strategies based on 10 year follow-up. *World J Gastroenterol* 2004;10:223-226.
6. 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.
7. 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 com-

- pared to proximal disease. Br J Cancer 2007;96:1324-1328.
8. Kim SJ, Yang S, Min BH, et al. *Helicobacter pylori* eradication for stage I(E₁) gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: predictive factors of complete remission. Korean J Gastroenterol 2010;55:94-99.
9. 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.
10. 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.
11. Chung SJ, Kim JS, Kim H, et al. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is comparable to that of *H. pylori*-positive lymphoma. J Clin Gastroenterol 2009;43:312-317.
12. Park HS, Kim YJ, Yang WI, Suh CO, Lee YC. Treatment outcome of localized *Helicobacter pylori*-negative low-grade gastric MALT lymphoma. World J Gastroenterol 2010;16:2158-2162.
13. Park HC, Park W, Hahn JS, et al. Low grade MALT lymphoma of the stomach: treatment outcome with radiotherapy alone. Yonsei Med J 2002;43:601-606.
14. 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.
15. Lee CM, Lee DH, Ahn BK, et al. Correlation of endoscopic findings of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with recurrence after complete remission. Clin Endosc 2016. doi: 10.5946/ce.2016.015. [Epub ahead of print]