



<https://www.helicojournal.org>

Received September 27, 2023

Revised November 3, 2023

Accepted November 8, 2023

Corresponding author

Moo In Park, MD, PhD
Department of Internal Medicine,
Kosin University College of Medicine,
262 Gamcheon-ro, Seo-gu,
Busan 49267, Korea
E-mail: mipark@ns.kosinmed.or.kr

Availability of Data and Material

The datasets generated or analyzed during the study are available from the corresponding author on reasonable request.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Funding Statement

None

Acknowledgements

None

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://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.

Long Term Clinical Outcomes of Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: A Single Center Study

Seong Hyun Koh, Seung Hyun Yeo, Moo In Park, Kyoungwon Jung, Sung Eun Kim, Won Moon, and Seun Ja Park

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

위 말트(Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) 림프종의 치료 후 장기성적: 단일기관 연구

고성현, 여승현, 박무인, 정경원, 김성은, 문 원, 박선자

고신대학교 의과대학 내과학교실

Objectives: Few studies have reported long-term follow-up after treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. In this single-center study, we investigated long-term treatment outcomes in patients diagnosed with gastric MALT lymphoma. **Methods:** The study included 80 patients diagnosed with gastric MALT lymphoma, who were followed up at a single center between January 2005 and December 2019 after *Helicobacter pylori* eradication therapy, radiotherapy, or chemotherapy. We evaluated complete remission, improvement, or recurrence of the lesion. Follow-up over >60 months was classified as long-term follow-up, and the progression-free survival rate was recorded. **Results:** Following *H. pylori* eradication treatment, complete remission occurred in 85.9% (55/64) of *H. pylori*-positive and 50.0% (3/6) of *H. pylori*-negative patients. All patients with gastric MALT lymphoma who did not respond to *H. pylori* eradication therapy (100.0% [6/6]) achieved complete remission following administration of local radiotherapy. We observed no deaths on long-term follow-up (>60 months), and the progression-free survival was 101 months. **Conclusions:** In this study, patients with gastric MALT lymphoma showed excellent survival rates, progression-free survival, and prognosis on long-term follow-up. Prospective studies are warranted to determine the long-term prognosis of gastric MALT lymphoma after treatment.

Keywords Lymphoma; Stomach neoplasm; *Helicobacter pylori*; Progression-free survival.

서론

위 말트(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 림프종은 1983년 처음 언급된 림프종으로,¹ B 세포 기원 림프종의 5%–8%를 차지한다. 위에서 가장 흔하게 발생하며, 위에서 발생하는 악성 종양의 5%가 MALT 림프종으로 알려져 있다.² MALT 림프종은 서서히 진행하며 예후가 양호하고,

위 MALT 림프종의 경우 헬리코박터 파일로리 감염이 발생의 주된 요인으로 알려져 있다.³

약 90%의 위 MALT 림프종 환자들에게서 헬리코박터 파일로리 감염이 확인되며, 이 환자들이 헬리코박터 파일로리 제균치료를 받은 후 완전관해에 도달하는 비율은 80%이다.⁴ 이러한 이유로 헬리코박터 파일로리 감염이 있는 위 MALT 림프종 환자에게는 헬리코박터 파일로리 제균치료가 1차 치

료로 자리 잡혀 있다.⁵ 그러나 현재까지 헬리코박터 파일로리 감염의 증거가 없거나, 헬리코박터 파일로리 제균치료에도 반응이 없는 위 MALT 림프종 환자의 치료법에 대해서는 방사선 치료, 항암치료, 경과관찰 등이 제시되고 있으나, 하나의 정립된 가이드라인은 없고,⁶⁻⁸ 위 MALT 림프종 치료 이후 재발 및 장기 생존율에 대한 연구가 부족한 실정이다.

이에 본 저자들은 위 MALT 림프종의 치료효과에 대해서 알아보고, 5년 이상 장기간 추적 관찰한 환자들의 재발률과 생존율을 알아보려고 하였다.

방 법

연구 대상자

본 연구는 2005년 1월부터 2019년 12월까지 15년 동안 고신대학교복음병원에서 위 MALT 림프종으로 진단 받은 환자들을 대상으로 한 후향적 연구이다. 위 MALT 림프종 이외 다른 악성 질환을 동반한 경우와 진단 이후 추적관찰 기간이 6개월 미만인 환자는 본 연구에서 제외하였다. 이 연구는 고신대학교복음병원 윤리위원회의 사전동의 면제 승인을 받아 진행했다(IRB No 2021-04-033).

진단 방법

연구에 포함된 모든 환자들은 위내시경을 받은 환자였으며, 위내시경을 통해 위 MALT 림프종의 내시경 소견을 확인하고 조직검사를 하여 위 MALT 림프종을 진단하였다. MALT 림프종을 조직학적으로 진단하는 방법으로 1993년 Wotherspoon 등⁹이 발표한 5등급 체계가 널리 이용되고 있다. 이 중 score 5 병변은 그 자체로 MALT 림프종으로 진단되며, score 3, 4 병변은 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 통해 면역글로불린 중쇄유전자 재배열(immunoglobulin heavy chain gene rearrangements)을 분석해 B 세포 단클론성(monoclonality)이 확인되어야 MALT 림프종으로 진단할 수 있다.¹⁰ 본 연구에서는 score 5와 4 병변까지 MALT 림프종으로 진단했다. 헬리코박터 파일로리 감염 여부는 신속 요소분해효소 검사(rapid urease test), 헬리코박터 파일로리 혈청 항체 검사(serum *Helicobacter pylori* antibody test), 조직을 이용한 헬리코박터 파일로리 중합효소연쇄반응 검사(*Helicobacter pylori* PCR test)를 통해서 확인하였고, 위의 3가지 검사들 중에서 1가지 검사에만 양성으로 확인되어도 헬리코박터 파일로리 감염이 있는 것으로 판단하였다. 환자들은 병기 설정을 위해 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT), 양전자 컴퓨터 단층촬영(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT), 내

시경 초음파검사(endoscopic ultrasonography, EUS) 등의 영상 검사를 선택적으로 시행했고, 일부 환자에서는 골수 침범 여부 확인을 위해 골수 생검을 시행하였다. 이 결과들을 종합하여 위 MALT 림프종의 최종 병기 설정을 하였고, 병기 설정은 Lugano 분류를 사용하였다.

치 료

헬리코박터 파일로리 1차 제균치료는 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitor) 표준용량을 1일 2회, 클래리스로마이신(clarithromycin) 500 mg을 1일 2회, 그리고 아목시실린(amoxicillin) 1 g을 1일 2회를 병합하여 7일 또는 14일간 복용하는 표준 3제 요법을 시행하였고, 1차 치료에 실패한 환자들은 2차 치료로, 프로톤 펌프 억제제 표준용량을 1일 2회, 메트로니다졸(metronidazole) 500 mg을 1일 3회, 비스무스(bismuth) 120 mg을 1일 4회, 테트라사이클린(tetracycline) 500 mg을 1일 4회를 병합하여 총 2주간 복용하는 4제 요법을 시행하였다. 제균치료를 받은 모든 환자는 제균치료를 시행하고 4-8주 후에 추적 위내시경을 받았고, 신속 요소분해효소 검사나 요소호기검사(urea breath test)를 통해 제균치료의 성공 여부를 확인하였다.

방사선 치료는 총 30-36 Gy를 180 cGy로 나누어 17-20회 시행하거나 200 cGy로 나누어 15회 시행하였다. 항암치료는 rituximab 기반의 rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (R-CHOP), rituximab-bendamustine (R-Benda) 또는 rituximab, cyclophosphamide, vincristine sulfate, prednisone (R-CVP) 중 하나를 선택하여 총 6회 투약하였다.

치료 이후 추적관찰

연구에 참여한 환자들은 1차 치료를 받고 2-3개월 후에 첫 추적 내시경을 시행하여 위 MALT 림프종의 치료 반응 평가를 시행하였다. 추적 내시경에서 관해를 시사하는 소견이면서, Group d'Etude des Lymphomes de l'Adult (GELA)에서 제안한 분류 체계를 사용했을 때 조직학적으로 complete histological response 또는 probable minimal residual disease로 확인될 때^{11,12} 완전관해에 도달했다고 판단하였다. 완전관해에 도달한 경우 6개월에서 1년 주기로 추적 내시경을 시행하였다. 첫 치료를 받았음에도 1년 동안 완전관해에 도달하지 못한 경우와, 추적 관찰 중 조직검사서 재발 소견이 확인된 경우 2차 치료로 국소 방사선 치료나 항암치료를 시행하거나 추적 관찰하였다. 60개월 이상 추적 관찰한 환자들을 장기 추적 관찰 환자들로 분류하였다.

통계학적 분석

본 연구에 참여한 환자의 기저 특성과 헬리코박터 파일로리 감염군과 비감염군의 특성, 그리고 헬리코박터 파일로리 제균치료에 반응하는 위 MALT 림프종 환자군과 반응하지 않는 환자군 간의 특성을 비교하는 데 카이제곱 검정(chi-squared test)이나 피셔의 정확검정(Fisher's exact test)을 이용하였다. 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)을 통해 헬리코박터 파일로리 제균치료에 반응을 잘하는 위 MALT 림프종의 변수들을 다변량 분석으로 확인했다. 카플란-마이어 방법(Kaplan-Meier method)을 통해 무사건 생존율(event free survival)을 측정하였다. 본 연구에서 사용된 모든 통계 분석은 IBM사의 SPSS Statistics ver. 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하여 분석하였다.

결 과

대상 환자의 특징

연구에 등록된 95명의 환자들 중 추적 관찰 기간이 6개월 미만인 10명, 위 MALT 림프종 이외 다른 암이 동반된 5명을 제외한, 총 80명의 환자들을 최종 연구 대상으로 선정하였다. 이들 중 헬리코박터 파일로리 감염 양성 환자는 65명, 헬리코박터 파일로리 감염 음성 환자는 15명이었다(Fig. 1). 헬리코박터 파일로리 감염 양성 환자 65명 중 64명이 헬리코박터 파일로리 제균치료를 받았으며, 감염 음성인 환자 15명 중 6명이 제균치료를 받아 총 70명의 환자들 헬리코박터 파일로리 제균치료를 받았다.

연구에 참여한 환자들의 평균 추적 관찰 기간은 45.7개월이었고, 남자는 42명(52.5%), 여자는 38명(47.5%), 평균 연령은 61.8세였다. Lugano 병기 1에 해당하는 환자는 66명(82.5%), 병기 2 이상의 환자는 14명(17.5%)이었다. 위내시경을 시행했을 때, 위 MALT 림프종 병변이 위 내에 한 곳에만 국한되어

있는 경우가 54명(67.5%), 두 곳 이상의 다발성 병변을 보이는 경우는 26명(32.5%)이었다(Table 1).

헬리코박터 파일로리 감염군과 비감염군

헬리코박터 파일로리 감염 양성인 환자는 65명(81.3%), 음성인 환자는 15명(18.7%)이었고, 헬리코박터 파일로리 감염 환자의 98.5% (64/65), 헬리코박터 파일로리 비감염 환자의 33.3% (6/15)가 위 MALT 림프종의 1차 치료로서 헬리코박터 파일로리 제균치료를 받았다. 헬리코박터 파일로리 감염 양성 환자 중 3명은 헬리코박터 파일로리 1차 제균치료에 실패하여 4제 요법을 사용한 2차 제균치료를 받았고, 2차 제균치료를 받은 3명 모두 2차 헬리코박터 파일로리 제균치료에 성공하여, 헬리코박터 파일로리 제균치료를 받은 모든 환자들은 헬

Table 1. Baseline characteristics of enrolled patients

Variable	Value (n=80)
Sex	
Male	42 (52.5)
Female	38 (47.5)
Age (yr)	61.8±12.7
Lugano staging	
Stage 1	66 (82.5)
Stage 2-4	14 (17.5)
Infection with <i>H. pylori</i>	
Positive	65 (81.3)
Negative	15 (18.7)
Lesion number	
Single	54 (67.5)
Multiple	26 (32.5)
Lesion location	
Proximal (cardia, fundus, upper body, mid body)	39 (48.8)
Distal (lower body, antrum, angle)	39 (48.8)
Diffuse	2 (2.4)
Lesion type	
Cobblestone mucosa	22 (27.5)
Discoloration	20 (25.0)
Exophytic	3 (3.8)
Ulceroinfiltrative	16 (20.0)
Erosion	8 (10.0)
EGC I/c like type	10 (12.5)
Fold hypertrophic	1 (1.2)
Complaining symptoms	
Epigastric pain	16 (20.0)
Dyspepsia, nausea, abdominal discomfort	5 (6.3)
Melena	2 (2.5)
Dizziness	1 (1.2)
None	56 (70.0)

Data are presented as mean±standard deviation or n (%). EGC, early gastric cancer.

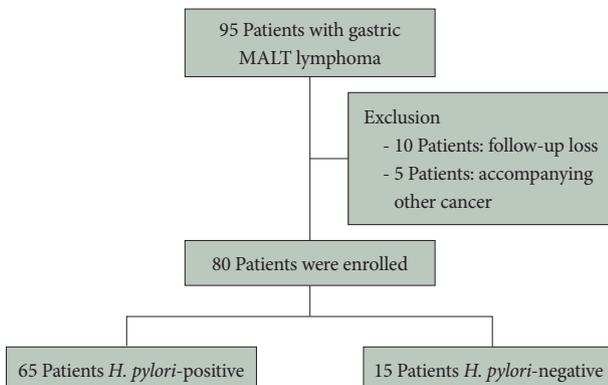


Fig. 1. Selection of the patients included in the analysis. MALT, mucosa-associated lymphoid tissue.

리코박터 파일로리 제균에 성공하였다. 나이, 성별, 병변의 위치나 형태는 헬리코박터 파일로리 감염 위 MALT 림프종 환자, 비감염 위 MALT 림프종 환자들 사이에서 유의한 차이를 보이지 않았으나, 병기(Lugano stage)에서는 두 군 사이에 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$) (Table 2).

헬리코박터 파일로리 감염 양성인 65명의 환자 중 55명은 헬리코박터 파일로리 제균치료 이후 완전관해에 도달하였는데, 그중 1명은 완전관해에 도달한 지 36개월 이후 재발하여 2차 치료로 방사선 치료를 받았다. 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 받았으나 완전관해에 도달하지 못한 7명은 각각 방사선 치료(5명)와 항암치료(2명)를 받았다. 1차 치료로 제균치료와 항암치료를 동시에 받은 2명과, 1차 치료로 항암치료를 단독으로 받은 1명은 모두 완전관해에 도달하였다(Fig. 2).

헬리코박터 파일로리 감염 음성인 위 MALT 림프종 환자 15명 중 6명이 헬리코박터 파일로리 제균치료를 받았고, 이들 중 3명이 완전관해에 도달하였다. 완전관해에 도달한 3명 중 1명은 완전관해 이후 재발하여 방사선 치료를 받았다. 제균 치료 이후 완전관해에 도달하지 못한 3명 중 1명은 방사선

치료를 시행하여 완전관해에 도달하였고, 2명은 추가적인 치료 없이 경과 관찰 중에 있다. 제균치료를 받지 않은 9명의 환자 중 3명은 1차 치료로 방사선 치료를 받은 후에 완전관해에 도달하였고, 나머지 6명은 1차 치료로 항암치료를 받았다. 항암치료를 1차 치료로 받은 6명 중 4명은 완전관해에 도달하였고, 2명은 완전관해에 도달하지 못해 2차 치료로 방사선 치료를 받은 이후에 완전관해에 도달하였다(Fig. 2). 항암치료로 1차 치료를 받은 후 완전관해에 도달하지 못한 2명 중 1명은 항암치료 종료 1개월 이내 재발하여 방사선 치료를 받았고, 1명은 부분관해에 도달한 지 94개월 이후 재발하여 방사선 치료를 받았다.

위 MALT 림프종의 1차 치료로 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 받은 70명의 환자들 중 헬리코박터 파일로리 제균 치료 이후 위 MALT 림프종이 완전관해가 된 환자군과, 완전관해가 되지 않은 환자군의 차이를 비교하여 보았다(Table 3). 나이, 성별, 병변의 특성, 헬리코박터 파일로리 감염 여부는 위 MALT 림프종 환자에게 헬리코박터 파일로리 제균치료 시행 이후 완전관해 도달 여부와 관계가 없는 것으로 나타났으나, 병기의 차이는 연관이 있었다($p < 0.05$).

Table 2. Characteristics of *H. pylori* positive and negative gastric MALT lymphoma patients

Variable	<i>H. pylori</i> + (n=65)	<i>H. pylori</i> - (n=15)	p-value
Age (yr)	60.2±13.0	69.4±7.6	0.125
Sex			0.577
Male	33 (41.3)	9 (11.3)	
Female	32 (40.0)	6 (7.5)	
Location			0.258
Proximal	21 (26.3)	8 (10.0)	
Distal	42 (52.5)	7 (8.8)	
Diffuse	2 (2.5)	0 (0)	
Lesion number			0.228
Single	46 (57.5)	8 (10.0)	
Multiple	19 (23.8)	7 (8.8)	
Lesion type			0.340
EGC IIc like type	5 (6.3)	5 (6.3)	
Cobblestone mucosa	19 (23.8)	3 (3.8)	
Discoloration	17 (21.3)	3 (3.8)	
Erosion	7 (8.8)	1 (1.3)	
Exophytic	3 (3.8)	0	
Fold hypertrophic	1 (1.3)	0	
Ulceroinfiltrative	13 (16.3)	3 (3.8)	
Lugano stage			0.003
Stage 1	58 (72.5)	8 (10.0)	
Stage 2-4	7 (8.8)	7 (8.8)	

Data are presented as mean±standard deviation or n (%). MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; EGC, early gastric cancer.

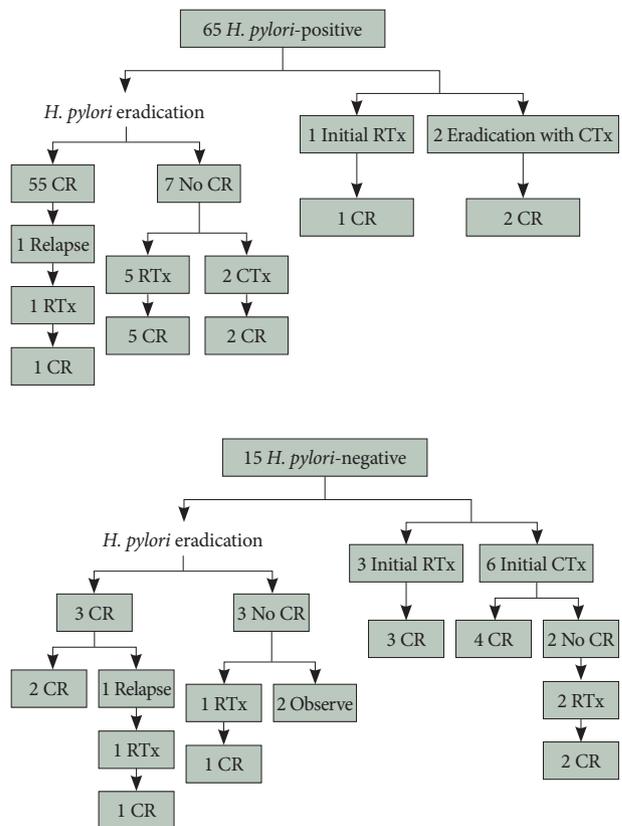


Fig. 2. Treatment flowchart of enrolled patients. CR, complete remission; CTx, chemotherapy; RTx, radiotherapy.

장기 추적 관찰 환자

60개월 이상 장기간 추적 관찰한 21명의 위 MALT 림프종 환자들의 평균 추적 관찰 기간은 91.3개월이었다. 21명 중 헬리코박터 파일로리 감염 음성 환자는 6명이었다. 이들 중 3명은 1차 치료로 헬리코박터 파일로리 제균치료와 항암치료를 동시에 받았고, 그중 1명이 재발하여 2차 치료로 방사선 치료를 받은 후 완전관해에 도달하였다. 헬리코박터 파일로리 감염 음성인 환자 중 2명은 방사선 치료를, 1명은 항암치료를 1차 치료로 받은 이후 완전관해에 도달하였다. 헬리코박터 파일로리 양성 환자 15명 중 10명은 헬리코박터 파일로리 제균 치료 이후 완전관해에 도달했으나 완전관해에 도달하지 못한 5명 중 3명은 방사선 치료를, 2명은 항암치료를 받은 이후 완전관해에 도달하였다(Fig. 3). 60개월 이상 장기간 추적 관찰한 21명 환자의 평균 무진행 생존기간(progression free survival, PFS)은 101.5개월이었고, 추적 관찰 중에 사망한 환자는 없었다(Fig. 4).

Table 3. Characteristics of responders and non-responders to *H. pylori* eradication

Variable	<i>H. pylori</i> eradication responders (n=58)	<i>H. pylori</i> eradication non-responders (n=12)	p-value
Age (yr)	60.8±13.4	61.6±9.5	0.183
Sex			0.044
Male	25 (43)	9 (75)	
Female	33 (57)	2 (25)	
Location			0.195
Proximal	19 (33)	6 (50)	
Distal	38 (66)	5 (42)	
Diffuse	1 (1)	1 (8)	
Lesion number			0.743
Single	41 (71)	8 (67)	
Multiple	17 (29)	4 (33)	
Lesion type			0.766
EGC Ilc like type	5 (9)	2 (17)	
Cobblestone mucosa	16 (28)	3 (25)	
Discoloration	15 (26)	4 (33)	
Erosion	7 (12)	0	
Exophytic	3 (5)	0	
Fold hypertrophic	1 (2)	0	
Ulceroinfiltrative	11 (19)	3 (25)	
Lugano staging			0.001
Stage 1	56 (97)	7 (58)	
Stage 2-4	2 (3)	4 (42)	
<i>H. pylori</i> infection			0.058
Positive	55 (95)	9 (75)	
Negative	3 (5)	2 (25)	

Data are presented as mean±standard deviation or n (%). EGC, early gastric cancer.

vival, PFS)은 101.5개월이었고, 추적 관찰 중에 사망한 환자는 없었다(Fig. 4).

위 MALT 림프종 진단의 변화

연구에 참여한 환자들을 연도별로 분류하여 진단의 경향성 변화를 알아보았다. 골수 생검(bone marrow biopsy)은 2005년에서 2009년 사이에는 30.0% (3/10)의 환자에서 시행되었고, 2010년에서 2014년 사이에는 57.1% (16/28), 2015년에서 2019년 사이에는 47.6% (20/42)의 환자에서 시행되었다. PET/CT는 2005년부터 2009년까지는 90.0% (9/10)의 환자에서 시행되었지만, 시간이 지날수록 시행 빈도가 감소하여 2015년부터 2019년까지는 57.1% (23/42)의 환자들만이 PET/CT를 시행하였다. 이와는 반대로 EUS는 시간이 지날

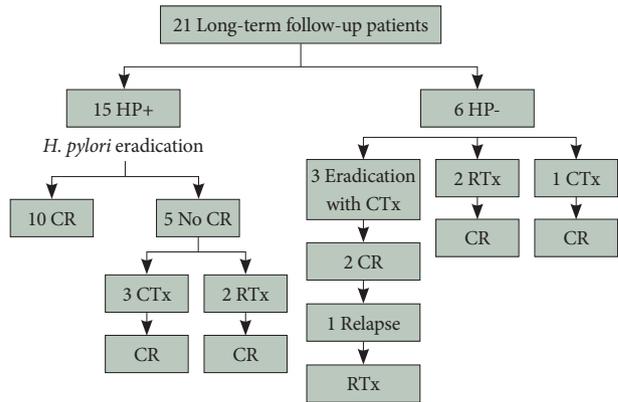


Fig. 3. Flowchart of patients followed up for more than 60 months. HP+, *Helicobacter pylori* positive; HP-, *Helicobacter pylori* negative; CR, complete remission; CTx, chemotherapy; RTx, radiotherapy.

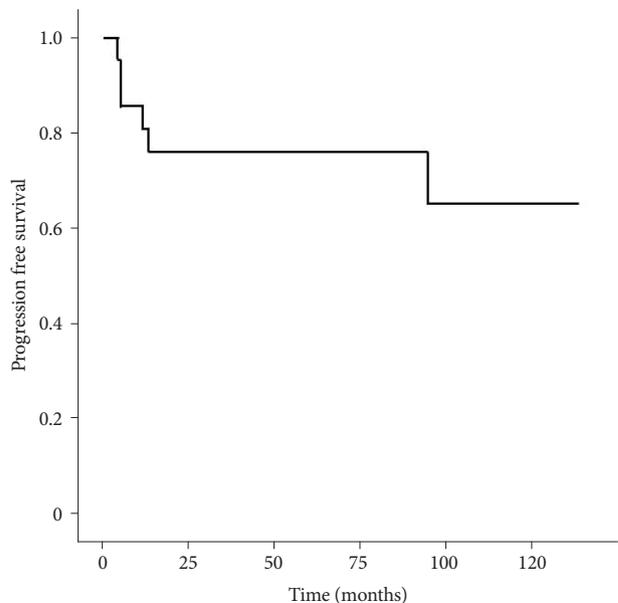


Fig. 4. Progression free survival of long-term follow-up patients.

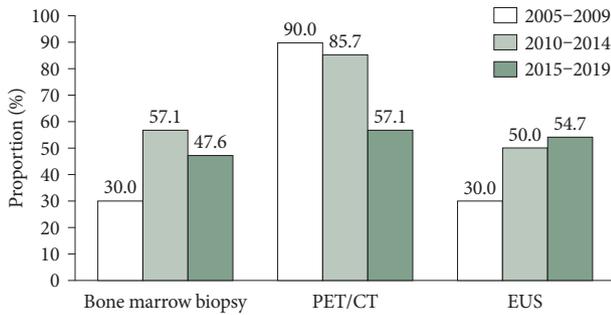


Fig. 5. Changes in the number of diagnostic tests in patients with gastric MALT lymphoma by year. PET/CT, positron emission tomography/computed tomography; EUS, endoscopic ultrasonography; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue.

수록 그 시행 빈도가 증가했는데, 2005년에서 2009년 사이에는 30.0% (3/10)의 환자들만이 EUS를 시행 받았으나, 2015년부터 2019년까지는 54.7% (23/42)의 환자들이 EUS를 시행 받았다(Fig. 5). 본 연구에서 골수 생검을 시행한 환자 중 골수 침범이 확인된 환자는 없었으며, PET/CT를 시행한 환자 중 15.8% (9/57)에서 원격 전이가 발견되었다.

고찰

본 연구에서 60개월 이상 장기간 추적 관찰한 21명의 평균 추적 관찰 기간은 91.3개월로, PFS는 101.5개월, 5년 생존율은 100%였다. 이전의 단일기관 연구에서는 위 MALT 림프종이 헬리코박터 파일로리 제균치료에 반응할 경우 PFS는 68개월, 5년 생존율은 90%였다.¹³ 일본의 다기관 코호트 연구에서는 400명의 위 MALT 림프종 환자를 조사하였는데 무진행 생존율 95%, 10년 총 생존율 86%를 보였고,¹⁴ 우리나라의 최근 연구에서는 제균치료를 포함한 방사선 치료, 항암 요법 등의 치료를 시행한 후에 99.1%의 높은 10년 생존율을 보이기도 했다.¹⁵ 이에 본 연구와 다른 연구들을 고려할 때 위 MALT 림프종의 치료 후 장기간 예후는 아주 양호함을 보여준다고 생각한다. 그렇지만 본 연구를 포함한 다른 연구들 모두 후향적 연구라는 한계점이 있다.

본 연구에서 헬리코박터 감염 음성 위 MALT 림프종 환자 중 제균치료를 받은 환자는 50% (3/6)가 완전관해에 도달했다. 헬리코박터 파일로리 감염 음성인 위 MALT 림프종 환자들 헬리코박터 파일로리 제균치료를 받았을 때 완전관해에 도달하는 비율은 0%~67%로 다양하게 보고되어 이전 연구와 유사한 결과를 보였다.¹⁶ 관해에 도달한 환자 중 1명은 재발했으나 방사선 치료 이후 다시 완전관해에 도달했다. 과거에는 저등급 위 MALT 림프종에서 헬리코박터 파일로리 감염이 확인된 이후에 헬리코박터 파일로리 제균치료가 권장

되었다.¹⁰ 그러나 헬리코박터 파일로리 위음성의 경우, 그리고 림프종에 연관된 다른 종의 헬리코박터균이 제균치료에 반응하는 경우 등을 고려해, 최근에는 Lugano 병기 1 혹은 3의 경우 헬리코박터 파일로리 감염 여부와 관계없이 제균치료가 권고되고 있다.¹⁵ 제균치료는 항암화학요법이나 방사선 치료보다 비교적 적은 부작용과 낮은 비용으로 시행할 수 있는 치료이다. 이러한 이점과 본 연구결과를 고려하면, 헬리코박터 파일로리 감염 여부와 관계없이 1차 치료로 헬리코박터 파일로리 제균치료를 시행하고, 수개월 후에도 호전이 없으면 2차 치료를 고려하는 것이 좋겠다.

본 연구에서는 병기의 차이가 헬리코박터 파일로리 제균치료 이후 완전관해에 도달하는 데 영향을 준다는 결과가 나왔다. Lugano 병기 1인 위 MALT 림프종 환자들의 89% (56/63)가 헬리코박터 파일로리 제균치료에 반응을 보였으나, Lugano 병기 2 이상에서는 29% (2/7)만이 헬리코박터 파일로리 제균치료 이후 완전관해에 도달하였다($p < 0.05$) (Table 3). 이전 연구들에 의하면 헬리코박터 파일로리 비감염, 높은 병기, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 요소, t(11;18)/API2-MALT1 전위 등이 헬리코박터 파일로리 제균치료에 저항을 가지는 위 MALT 림프종의 예측 인자라고 알려져 있다.¹⁷ 본 연구에서는 유전자 검사를 하지 못한 제한점이 있다.

본 연구에서 헬리코박터 파일로리 제균치료나 항암치료를 위 MALT 림프종의 1차 치료로 시행하였지만 완전관해에 도달하지 못한 9명의 위 MALT 림프종 환자들에게 2차 치료로 방사선 치료를 시행하였고, 9명 모두 완전관해에 도달하였다. 헬리코박터 파일로리 제균치료에 반응하지 않는 위 MALT 림프종 환자에게 방사선 치료를 시행했을 때 97%의 환자들이 완전관해에 도달하고, 5년 전체 생존율(overall survival rates)은 97%였다.⁸ 이러한 결과를 근거하여 국소 방사선 치료는 위 MALT 림프종 환자의 치료에 효과적이며, 특히 헬리코박터 파일로리 제균치료에 반응하지 않는 위 MALT 림프종 환자들에게 높은 관해율을 나타낸다는 사실을 알 수 있다.¹⁸

일부 연구에서는 제균치료에 반응하지 않는 위 MALT 림프종 환자에서도 질병 진행 또는 내시경적 재발소견이 없는 경우 24개월까지 경과관찰하는 것을 권고하고 있다.^{13,19} 본 연구에서는 제균치료에 반응하지 않은 환자 중 질병 진행 소견이 없는 2명에서 경과관찰했다. 제균치료에 반응하지 않은 환자에게 2차 치료를 진행할지 경과관찰을 지속할지에 대한 결정은 환자의 상태, 재발 위험인자 등을 종합적으로 고려해서 결정하는 것이 좋겠다.^{15,19}

본 연구에서 골수 생검은 2014년까지는 검사 빈도가 증가하였지만 이후로는 감소하는 추세를 보였다. 과거에 골수 생검은 위 MALT 림프종 진단 시 반드시 시행해야 하는 검사

로 인식되었지만,²⁰ 위 MALT 림프종의 골수 침범 비율이 5% 이하로 보고되고 있고,²¹ 골수 침범이 치료 방향의 설정과 환자의 예후에 영향을 미치지 않는다는 연구 결과들이 발표되어²² 골수 생검은 진행된 위 MALT 림프종에서 선택적으로 시행하는 추세로 변화하고 있다. 본 연구에서 EUS를 진단에 사용하는 빈도가 증가하는 추세를 보였다. 내시경 조직검사가 불충분한 경우 EUS 유도하 조직생검을 통해서 진단에 추가적인 정확성을 부가할 수 있고,²³ 종양의 침윤 정도와 국소 림프절 전이 여부를 정확히 확인할 수 있어, 치료 방향 설정에 큰 영향을 끼치기 때문에,²⁴ 최근 위 MALT 림프종의 진단과 치료에 있어 그 중요성과 시행 빈도가 점차 확대되고 있다. 본 연구에서 PET/CT는 감소하는 경향을 보이며 선택적으로 시행되고 있는 것으로 보인다. Lugano 병기 3-4기인 위 MALT 림프종의 환자에게 100%의 진단율을 보여주지만, 비교적 낮은 병기인 Lugano 병기 1-2기 환자들에서는 42%의 진단율을 보인다.²⁵ 또한 저위험군 림프종에서는 높은 위양성률 및 높은 검사비용으로 인해 PET/CT 시행의 유용성에 대해 근거가 부족하다.²⁶ 따라서 위 MALT 림프종 진단에 있어 PET/CT는 병기를 결정하거나 국소 방사선 치료를 시행하기 전에 병변의 범위를 확인하기 위하여 시행하는 것이 권고된다.²⁷⁻²⁹ 보험 기준의 변화나 의료진의 변화 및 그에 따른 검사 선호도 차이도 위 MALT 림프종의 진단에 사용된 검사 방법의 변화에 영향이 있을 것으로 보인다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 존재한다. 본 연구는 단일 기관에서 시행한 후향적 연구로, 연구 참여자 군 선정, 치료 방법의 선택, 추적 관찰 방식 등에 있어 제한점이 있고 선택 비뮴림(selection bias)이 있을 가능성이 있다. 또한 본 연구에 참여한 환자들은 분자 유전학적 검사를 받지 못했다. t(11;18)/API2-MALT1 전위는 헬리코박터 파일로리 제균치료를 받은 위 MALT 림프종 환자들의 중요한 치료 반응 예측 인자로 알려져 있으나,¹⁷ 본 연구에 참여한 환자들에게는 해당 검사를 시행하지 못했다. 헬리코박터 파일로리 감염 여부를 확인할 때 조직검사나 요소호기검사는 이용하지 않았다. 본 연구에서는 치료반응을 평가할 때, 치료 후 12개월 내 치료되지 않으면 치료반응 음성으로 분류했고, 이로 인해 조기 판단에 따른 치료반응 음성 환자의 증가 가능성이 있다. 또한 본 연구의 헬리코박터 음성인 위 MALT 림프종 환자의 수가 15명으로 적다는 한계가 있다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구에서는 위 MALT 림프종에서 헬리코박터 파일로리 제균치료의 효과를 다시 한번 확인하고, 헬리코박터 파일로리 감염 음성 위 MALT 림프종에서 방사선 치료와 항암치료의 효과를 확인할 수 있었다. 나아가 위 MALT 림프종 환자들의 장기간 PFS와 생존

율을 확인하고, 2005년 이후로 위 MALT 림프종의 진단이 어떤 경향성을 가지고 변화해 왔는지 확인했다는 점에서 의의가 있다. 본 연구는 기존 연구보다 더 긴 기간 동안, 단일기관에서 추적 관찰한 연구이다. 따라서 다기관에서 시행한 연구에 비해 참여자 군의 자료 수집 및 추적관찰이 더 정확하다고 판단된다. 또한 진단 및 치료 평가에 골수 생검, EUS, PET/CT 등 다양한 진단기법이 사용되었는데 이는 가이드라인 변화에 따른 적응이었다고 판단된다.

Authors' Contribution

Conceptualization: Seung Hyun Yeo, Moo In Park, Kyoungwon Jung, Sung Eun Kim. Data curation: Moo In Park, Kyoungwon Jung, Sung Eun Kim. Formal analysis: Seung Hyun Yeo, Moo In Park. Funding acquisition: Moo In Park, Seun Ja Park. Investigation: Seung Hyun Yeo, Moo In Park. Methodology: Seung Hyun Yeo, Moo In Park, Kyoungwon Jung, Sung Eun Kim. Project administration: Moo In Park. Resources: Moo In Park, Kyoungwon Jung, Sung Eun Kim. Software: Seung Hyun Yeo, Seung Hyun Koh, Moo In Park. Supervision: Moo In Park, Won Moon, Seun Ja Park. Validation: Moo In Park, Won Moon, Seun Ja Park. Visualization: Seung Hyun Yeo, Seung Hyun Koh. Writing—original draft: Seung Hyun Yeo, Seung Hyun Koh, Moo In Park. Writing—review & editing: Seung Hyun Koh, Moo In Park. Approval of final manuscript: all authors.

ORCID iDs

Seung Hyun Koh	https://orcid.org/0009-0007-7657-2119
Seung Hyun Yeo	https://orcid.org/0009-0003-1971-0897
Moo In Park	https://orcid.org/0000-0003-2071-6957
Kyoungwon Jung	https://orcid.org/0000-0002-5324-7803
Sung Eun Kim	https://orcid.org/0000-0002-1835-4830
Won Moon	https://orcid.org/0000-0002-3963-8680
Seun Ja Park	https://orcid.org/0000-0003-3217-5115

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. 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.
3. 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.
4. Thiede C, Morgner A, Alpen B, et al. What role does *Helicobacter pylori* eradication play in gastric MALT and gastric MALT lymphoma? *Gastroenterology* 1997;113(6 Suppl):S61-S64.
5. Zullo A, Hassan C, Ridola L, Repici A, Manta R, Andriani A. Gastric MALT lymphoma: old and new insights. *Ann Gastroenterol* 2014;27: 27-33.
6. 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.
7. Chaudhary N, Ozer H, Huard D, Lightfoot S, Mesiya S. Successful treatment of *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma with rituximab. *Dig Dis Sci* 2006;51:775-778.
8. 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.
9. 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.
 10. Choi MK, Kim GH. Diagnosis and treatment of gastric MALT lymphoma. Korean J Gastroenterol 2011;57:272-280.
 11. 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.
 12. Copie-Bergman C, Wotherspoon AC, Capella C, et al. Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice. Br J Haematol 2013;160:47-52.
 13. Kiesewetter B, Simonitsch-Klupp I, Dolak W, Mayerhoefer ME, Raderer M. Depth of remission following first-line treatment is an independent prognostic marker for progression-free survival in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Cancers (Basel) 2020;12:492.
 14. 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.
 15. Kim JS, Park JC, Lee JY, et al. Long-term clinical outcomes of gastric MALT lymphoma: a nationwide multicenter study in Korea. Front Oncol 2021;11:681689.
 16. Gong EJ, Choi KD. Diagnosis and treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Korean J Gastroenterol 2019;74:304-313.
 17. Kim JS, Kang SH, Moon HS, Sung JK, Jeong HY. Clinical outcome of eradication therapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma according to *H. pylori* infection status. Gastroenterol Res Pract 2016;2016:6794848.
 18. Park BS, Lee SH. Clinical efficacy of radiotherapy in *Helicobacter pylori* negative or unresponsive to eradication therapy primary gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Korean J Gastroenterol 2019;73:19-25.
 19. 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.
 20. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M. 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.
 21. Min BH, Park JY, Kim ER, et al. Limited role of bone marrow aspiration and biopsy in the initial staging work-up of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Korea. Gut Liver 2014;8:637-642.
 22. Choi SI, Kook MC, Hwang S, et al. Prevalence and implications of bone marrow involvement in patients with gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Gut Liver 2018;12:278-287.
 23. Mehra M, Agarwal B. Endoscopic diagnosis and staging of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Curr Opin Gastroenterol 2008;24:623-626.
 24. 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.
 25. Perry C, Herishanu Y, Metzger U, et al. Diagnostic accuracy of PET/CT in patients with extranodal marginal zone MALT lymphoma. Eur J Haematol 2007;79:205-209.
 26. Park YJ, Hyun SH, Moon SH, et al. Role in staging and prognostic value of pretherapeutic F-18 FDG PET/CT in patients with gastric MALT lymphoma without high-grade transformation. Sci Rep 2021;11:9243.
 27. Hwang JW, Jee SR, Lee SH, Kim JH, Seol SY, Lee SM. Efficacy of positron emission tomography/computed tomography in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Korean J Gastroenterol 2016;67:183-188.
 28. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines [Internet] [accessed on July 12, 2023]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls.
 29. Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020;31:17-29.